

Efectos colaterales del tratamiento sistémico del cáncer de mama

La paciente con cáncer de mama, que se enfrenta a la situación de tener que seguir tratamientos sistémicos con finalidad adyuvante, tiene como primera preocupación la magnitud de los efectos indeseables que puede presentar.

En la actualidad, el grado de información sanitaria que posee la población general facilita las explicaciones que el médico da al respecto. También en los hospitales existe información escrita que suele ser de ayuda. En este sentido, la labor del voluntariado facilita la comprensión de la nueva situación.

A. Escobedo

Unitat Funcional de Mama. Institut Català d'Oncologia.
Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge. Barcelona.

En este artículo se analizan los efectos secundarios del tratamiento sistémico adyuvante del cáncer de mama a corto y largo plazo.

Efectos secundarios a corto plazo del tratamiento sistémico

Quimioterapia

Los efectos gastrointestinales son los más frecuentes. Las náuseas, los vómitos y los trastornos del ritmo intestinal (diarrea, estreñimiento) son casi generales a todo tipo de quimioterapia. Sin embargo, hay que decir que la magnitud de los mismos ha cambiado con la aparición de los antagonistas selectivos de los receptores 5HT3. El ondasetrón, el tropisetrón y el granisetrón son fármacos muy activos que evitan el vómito inmediato tras la administración del quimioterápico. Así, hoy día es rara la toxicidad gastrointestinal tras la quimioterapia que imposibilite una vida de relación normal. Además, este hecho ha mejorado los vómitos anticipatorios como producto de la ansiedad del paciente al enfrentarse a un nuevo ciclo de tratamiento. Hay que señalar que algunas personas nunca presentan náuseas o vómitos por el tratamiento quimioterápico.

Las náuseas y los vómitos que se presentan días después de la quimioterapia se denominan tardíos. Suelen ser de poca intensidad y se controlan bien con la asociación de metoclopramida y corticoides. La administración prolongada de los antagonistas 5HT3 no evita la aparición del vómito tardío.

En estos últimos años se ha estudiado la utilización de *Cannabis* para prevenir la náusea y el vómito. Aunque existe un derivado sintético en presentación farmacológica, el tetrahidrocannabinol, se recomienda utilizar directamente la planta. Es preferible ingerir *Cannabis* que inhalarlo. Cuando se fuma el *Cannabis*, siempre mezclado con tabaco, la absorción es muy rápida pero el efecto es de menor duración. Cuando se ingiere, se incrementa la duración de su efecto. Habitualmente, se recomienda su ingesta en forma de aceite o infusión.

La epigastralgia se suele presentar la primera semana después de la quimioterapia. Los tratamientos con algún antiácido, tipo sucrafalto o almagato, mejoran la

sintomatología. También la ranitina o el omeprazol pueden ser de utilidad.

La diarrea suele ser más una consecuencia de la mucositis que en muchas ocasiones acompaña al tratamiento. Se suele presentar la segunda semana después del tratamiento quimioterápico. En ocasiones, se acompaña de mucositis yugal o rectal (hemorroides). Mejora con tratamiento sintomático, tipo clorhidrato de difenoxilato, ya que hay que esperar que se autolímite.

El estreñimiento suele ser más una consecuencia de la administración de la medicación antiemética. Así, el ondasetrón y demás miembros de la familia provocan estreñimiento y, en ocasiones, cefalea.

La mucositis es una complicación frecuente. Se suele presentar a los 15 días de la inyección del citostático. En ocasiones, puede ser importante, impidiendo que la persona pueda ingerir alimentos. El dolor se puede aliviar con enjuagues de agua con bicarbonato o si la sintomatología es importante, con soluciones viscosas de lidocaína.

La conjuntivitis se presenta después de la segunda semana de tratamiento. En ocasiones, es facilitada por la caída de las pestañas que provocan algunos quimioterápicos. El tratamiento es sintomático con colirios de lágrimas artificiales o incluso con corticoides.

A veces los tratamientos provocan alteraciones ungueales, que pueden producir la caída de la uña. Esta toxicidad se suele presentar en las uñas de los pies donde los pequeños traumatismos de la marcha actúan sobre una uña debilitada por el tratamiento quimioterápico.

La alopecia es la toxicidad más frecuente que ocasiona el tratamiento con antraciclinas (adriamicina), los esquemas tipo CMF ocasionan alopecia con frecuencia menor. La alopecia secundaria a las antraciclinas suele ser universal y se recupera tras finalizar el tratamiento. El ritmo de recuperación del cabello es de 8 a 12 mm por mes.

La toxicidad cutánea está relacionada con el tipo de quimioterápico. Los taxanos especialmente el docetaxel, facilitan la fotosensibilidad. Cuando se administra tratamiento con fármacos de la familia de los taxanos, paclitaxel o docetaxel, es recomendable la utilización de cremas de protección solar, de factor 20 como mínimo.

En las pacientes premenopáusicas la quimioterapia puede producir amenorrea. Los trastornos del ciclo menstrual no son raros. En ocasiones, las menstruaciones son muy abundantes, y se precisa un aporte férrico para evitar la anemia. La amenorrea no suele presentarse tras el primer ciclo, ocurre pasados unos meses del inicio. Como regla orientativa, se considera que cuando la paciente es mayor de 40 años puede sobrevenirle la menopausia ya definitiva.

La depresión de la médula ósea no es de las toxicidades más frecuentes, pero sí de las más relevantes desde el

punto de vista clínico. La neutropenia se suele presentar entre 10 y 15 días tras la administración de la quimioterapia. Si en este período la paciente presenta fiebre ($> 38^{\circ}\text{C}$) es obligatoria la práctica de un hemograma. No es recomendable la administración de antitérmicos sin haber realizado antes un hemograma. En el caso de que el hemograma evidencie una neutropenia inferior a 500, es necesaria la administración de tratamiento antibiótico empírico. La valoración del caso es mejor hacerla en un medio hospitalario. El tratamiento antibiótico está fundamentalmente dirigido contra los gramnegativos. La pauta recomendada es la asociación de un aminoglucósido y una cefalosporina (p. ej., amicacina con ceftacidima).

La plaquetopenia no suele ser un problema importante, aunque no es extraño que en una analítica realizada a una paciente en tratamiento con quimioterapia nos encontremos con cifras bajas. Raramente aparecen hemorragias. Es recomendable que la paciente no tome ácido acetilsalicílico y que no acuda al dentistas para hacerse una extracción dentaria.

La anemia se suele presentar como una toxicidad acumulada tras varios ciclos de tratamiento. El aporte de hierro puede ser de ayuda. Es más habitual que la anemia sea secundaria a los desarreglos del ciclo menstrual.

Hormonoterapia

El fármaco más utilizado como hormonoterápico es el tamoxifeno, un antiestrógeno. La toxicidad que produce es mínima, y sólo menos del 1% de las pacientes deciden abandonar el tratamiento por causa de los efectos indeseables. La toxicidad más frecuente es la amenorrea, o el empeoramiento de los síntomas en la posmenopausia. Como consecuencia se producen sofocaciones, aumento de peso, sequedad vaginal, disminución de la libido. No produce osteopenia (al contrario, la evita) ni problemas de cardiopatía isquémica.

Produce un incremento del riesgo de fenómenos tromboembólicos. La incidencia de tromboflebitis llega al 3%; sin embargo, es raro el tromboembolismo pulmonar.

Respecto a la visión es causa de opacidades retinianas que suelen ser superficiales. La neuritis óptica es una toxicidad típica del tamoxifeno pero de rarísima aparición.

Efectos secundarios a largo plazo del tratamiento sistémico

La menopausia precoz es uno de los efectos indeseables secundarios a los tratamientos sistémicos que más síntomas ocasiona. Las sofocaciones, el sobrepeso y la as-

tenia son las quejas más frecuentes que las pacientes comentan en las visitas de control. Por otro lado, la osteopenia brusca que se presenta en la menopausia provocada puede facilitar la aparición de complicaciones no deseadas (p. ej., un aplastamiento vertebral).

En esta situación hay que sopesar los beneficios e inconvenientes a la hora de decidir la indicación de un tratamiento hormonal sustitutivo. Son ya diversos los estudios epidemiológicos que demuestran que no se produce un incremento en el riesgo de recidiva tras la administración de tratamiento hormonal sustitutivo.

Recientemente, las isoflavonas han demostrado ser eficaces a la hora de mejorar los síntomas secundarios a la menopausia. No aumentan el riesgo de recidiva de la enfermedad, mejoran las sofocaciones, la irritabilidad del carácter y la sequedad vaginal.

La administración de quimioterapia y hormonoterapia se asocia con un incremento en el riesgo de tromboembolismo. Este riesgo es mayor comparado con la administración de hormonoterapia sola.

Las pacientes que después de los tratamientos sistémicos están en edad fértil tienen que ser informadas de la posibilidad de un embarazo. Hoy en día, se sabe que el embarazo tras haber padecido un cáncer de mama no aumenta el riesgo de recidiva de la enfermedad. Aunque no existen todavía estudios concluyentes, parece que el embarazo incluso sería un factor de protección ante la recidiva. Así, hemos de orientar a la paciente y dejar a la pareja que decida a la hora de un embarazo. Por otro lado, hemos de recomendar que el embarazo no ocurra antes de los 12 meses de finalización de los tratamientos sistémicos con el fin de evitar alteraciones en el feto.

El tratamiento con tamoxifeno produce, como efectos más frecuentes, sofocaciones e incremento de la secreción vaginal. Además, el tamoxifeno se asocia con un ligero incremento en el riesgo de cáncer de endometrio,

embolia pulmonar y trombosis venosa profunda en pacientes de más de 50 años de edad.

No existe ninguna recomendación de seguimiento de las pacientes que siguen tratamiento con tamoxifeno en lo que se refiere a la patología endometrial asociada. Así, no está indicada la ecografía transvaginal ni las biopsias endometriales en ausencia de sintomatología. La ablación ovárica provoca una menopausia prematura y, por ello, se asocia a síntomas derivados de la misma, en especial la osteoporosis.

El tratamiento sistémico con antraciclinas, a las dosis recomendadas, no produce un incremento de toxicidad cardíaca a largo plazo. Cuando no se sobrepasa la dosis acumulativa de 360 mg/m^2 el riesgo es inferior al 1%. Sin embargo, las pacientes con historia de hipertensión arterial y dislipemia pueden presentar complicaciones cardíacas, en especial si se ha asociado a la irradiación de la pared torácica izquierda.

El tratamiento adyuvante con antraciclinas aumenta el riesgo de leucemia aguda, en comparación con la administración de CMF, aunque el riesgo se debe considerar de pequeña magnitud ($\leq 1,5\%$).

Bibliografía

- Gelber S, Coates AS, Goldhirsh, Castiglione M, Marine G, Lindtner J et al. Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1671-1675.
- Adverse effects of treatment. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores. *Cancer principles and practice of oncology*. JB Lippincott Company, 1993.
- Furr BA, Jordan VC. The pharmacology and clinical uses of tamoxifen. *Pharmacol Ther* 1984; 25: 127-205.
- Ingram D, Sandres K, Kolybaba M, López D. Case-control study of phyto-oestrogens and breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 990-994.
- Las mujeres y el cáncer de mama. Barcelona: Institut Càtala d'Oncologia. Servei Càtala de la Salut. 1999.
- Zambetti M, Moliterni A, Materazzo C, Stefanelli M, Cipriani S, Vagliussa P et al. Long-term cardiac sequelae in operable breast cancer patients given adjuvant chemotherapy with or without doxorubicin and breast irradiation. *J Clin Oncol* 2001; 19: 37-43.