



EFFECTOS OCULARES SECUNDARIOS AL TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO Y RADIOTERÁPICO EN LAS PATOLOGÍAS NEOPLÁSICAS



TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Óptica y Optometría

Facultad de Farmacia

Universidad de Sevilla

Autora: Magdalena Parrilla Álvarez

Tutor: Rafael Márquez de Aracena

Fecha: Julio de 2019



**EFFECTOS OCULARES SECUNDARIOS AL TRATAMIENTO
QUIMIOTERÁPICO Y RADIOTERÁPICO EN LAS PATOLOGÍAS
NEOPLÁSICAS**

Trabajo Fin de Grado. Revisión bibliográfica

Autora: Magdalena Parrilla Álvarez

Grado en Óptica y Optometría

Departamento de Cirugía. Universidad de Sevilla

Lugar y fecha de presentación: Facultad de Farmacia, Julio de 2019.

Tutor: Rafael Márquez de Aracena

RESUMEN

- 1. Introducción.** El cáncer tuvo en el 2018 una incidencia mundial de 18.078.957, siendo una auténtica lacra para la salud mundial, entre otras cosas, por su difícil manejo. Para tratar esta patología se usan diferentes terapéuticas locales (cirugía y radioterapia) o sistémicas (quimioterapia, terapia molecular dirigida y terapia biológica). Estos tratamientos tienen numerosos efectos adversos y, entre ellos, los que afectan al sistema visual, quizás no lo suficientemente valorado.
- 2. Hipótesis.** Es necesario que profesionales de los diferentes sectores sanitarios conozcan los fármacos antineoplásicos, sus toxicidades y cómo actuar. Concretamente, los ópticos-optometristas, informando de la evolución optométrica del paciente: agudeza visual, campo visual, valoración de estructuras y medios refringentes del ojo, entre otros.
- 3. Objetivos.** Exponer y actualizar las complicaciones oculares de la quimio y radioterapia para la utilidad práctica de los profesionales sanitarios, entre ellos a los ópticos-optometristas.
- 4. Método.** Revisión bibliográfica. Los resultados se han obtenido mediante la búsqueda en bases de datos, revistas científicas contrastadas y publicaciones de plataformas gubernamentales. Con lo obtenido, se han analizado y contrastado los resultados.
- 5. Resultados.** Según la terapia escogida, posología y características particulares del paciente, pueden afectarse diversas estructuras del sistema visual. Las terapias antineoplásicas pueden ocasionar retinopatías, patologías del disco y del nervio óptico, alteraciones de la córnea y de la película lagrimal, cataratas y patologías de la úvea, principalmente. Destacando Imatinib como fármaco que afecta a más estructuras oculares y el cisplatino que presenta mayor toxicidad retiniana.
- 6. Conclusiones.** El conocimiento de las terapias antineoplásicas es importante para controlar las reacciones adversas. Destacando patologías de la superficie ocular, cristalino, retina y nervio óptico. Convendría realizar estudios clínicos para poder concretar su frecuencia. La implicación del óptico-optometrista -como un filtro más en la salud visual- junto con el resto de especialistas sanitarios puede prevenir complicaciones y beneficiar al paciente. Imatinib es el fármaco que afecta a más estructuras oculares. El cisplatino es el que tiene mayor toxicidad retiniana.

PALABRAS CLAVE: quimioterapia; radioterapia; ocular; efectos adversos; toxicidad.

CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	5
1.1. Definición de cáncer.....	5
1.2. Indidencia y prevalencia del cáncer en 2019.....	5
1.3. Factores de riesgo	6
1.4. Introducción a los tratamientos antineoplásicos.....	6
1.4.1. Terapia generalizada: quimioterapia	7
1.4.2. Terapia local: radioterapia	9
1.5. Justificación	11
2. OBJETIVOS	11
3. METODOLOGÍA.....	11
4. RESULTADOS	13
4.1. Tratamientos sistémicos: quimioterapia.....	13
4.1.1. Fármacos citotóxicos	13
4.1.2. Fármacos citostáticos: terapia molecular dirigida y terapia biológica.....	24
4.2. Tratamientos locales: radioterapia	31
4.3. Medidas sanitarias para los síntomas	32
5. DISCUSIÓN.....	33
6. CONCLUSIÓN	35
7. BIBLIOGRAFÍA.....	36
ANEXO I	40

1. INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICIÓN DE CÁNCER

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer es un “término genérico que designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del cuerpo; también se habla de tumores malignos o neoplasias”(OMS, 2018). En esta patología, el proceso de la división celular (mitosis) se descontrola, de tal forma que aquellas células que deben ser reemplazadas no sufren la apoptosis (muerte celular fisiológica), y siguen formándose células nuevas que se dividen ininterrumpidamente, dando como resultado final tumores, ya sean malignos o benignos, y sin la necesidad de ser sólidos. El cáncer hace referencia a la masa de células de crecimiento incontrolado, no fisiológico o tumores malignos, e implica la posible extensión a los diferentes tejidos del organismo (metástasis) (NCI, s. f.).

1.2. INDICENCIA Y PREVALENCIA DEL CÁNCER EN 2019

Según el proyecto GLOBOCAN 2018, la incidencia fue de cáncer mundial para dicho año fue de 18.078.957 casos, siendo los más frecuentes los cánceres de pulmón, mama, colon y recto, próstata y estómago (figura 1), y se prevé que para 2040 esta cifra casi se duplique (29,5 millones), según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (SEOM, 2018).

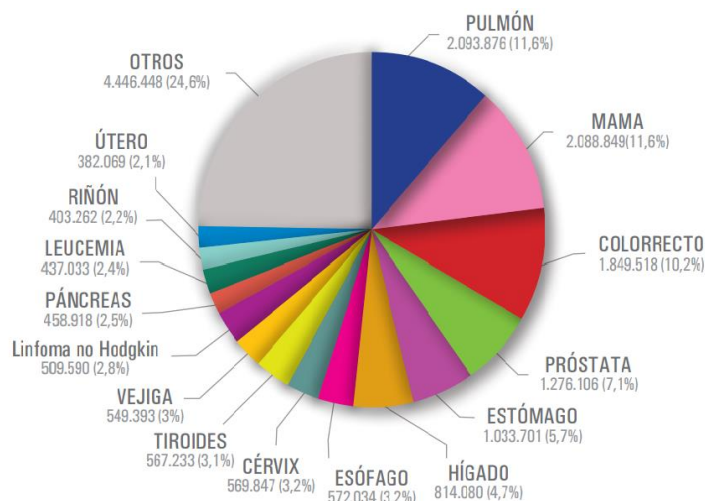


Figura 1. Incidencia de tumores estimados en 2018 en todo el mundo, mujeres y hombres (SEOM, 2018)

En la población española, una estimación de los tumores más prevalentes para el 2018 (a los 5 años) demuestra que en los varones es el tumor de próstata (25.8%), y en mujeres el de mama (36.2%) (SEOM, 2018). En la figura 2 se compara gráficamente los tumores más prevalentes en hombres y mujeres, incluyendo qué porcentaje suponen con respecto a la población total española.

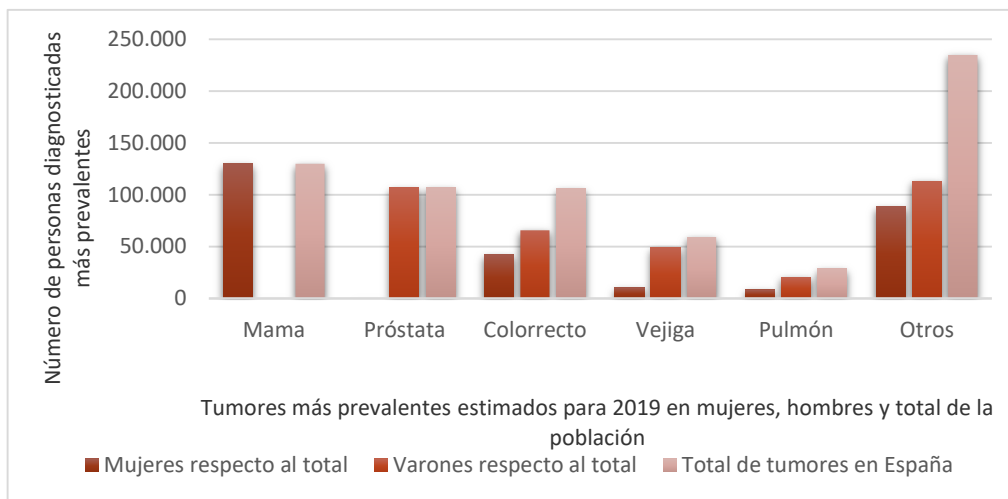


Figura 2. Gráfica que relaciona la estimación para el 2018 (prevalencia de 5 años) del total de tumores en España de más prevalencia con la estimación en varones y mujeres de los tumores más prevalentes. Elaboración propia.

1.3. FACTORES DE RIESGO

El Instituto Nacional del Cáncer (NCI) afirma que existen factores de riesgo (FR) apoyados por estudios epidemiológicos, pero no se confirma que el desarrollo de una patología neoplásica sea directa responsabilidad de un agente causal específico. Existen FR evitables (aquellos relacionados con los hábitos de vida de las personas, como el tabaco), y no evitables, tales como la herencia o el envejecimiento. En la lista que ha realizado el NCI se incluyen el alcohol, la dieta, la edad, gérmenes infecciosos, hormonas, inflamación crónica, inmunosupresión, luz solar, obesidad, radiación, sustancias ambientales y tabaco (NCI, s. f.).

La International Agency for Research on Cancer (IRC) establece una relación de forma sistemática entre los agentes carcinógenos y los determinados tipos de cáncer que se pueden desarrollar, funcionando así estos agentes como FR. Aquellos que favorecen el desarrollo de tumores oculares son la soldadura (melanoma), la radiación solar (carcinomas basocelulares y escamocelulares, melanoma), y el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) tipo 1 (conjuntiva). Los FR que más ocasionan patologías neoplásicas no oculares son: las radiaciones (el torio-232 y sus productos de decaimiento, los rayos X y la radiación gamma), el virus de Epstein-Barr, la bacteria *Helicobacter pylori*, el alcohol, el tabaco y algunos fármacos (el dietilestibestrol, los estrógenos y el tamoxifeno) (Granados García et al., 2016).

1.4. INTRODUCCIÓN A LOS TRATAMIENTOS ANTINEOPLÁSICOS

Para tratar el cáncer existen dos principales técnicas: generales (quimioterapia y terapia biológica) y locales (cirugía y radioterapia local) (Sausville y Longo, 2015). La terapia antineoplásica es multidisciplinar, ya que el tratamiento incluye la combinación de las técnicas

anteriores (Guillén Ponce y Molina Garrido, 2015). A continuación, se expone una breve introducción de estas terapias, exceptuando la cirugía.

1.4.1. Terapia generalizada: quimioterapia

Según el NCI, el término quimioterapia se define como “tratamiento con medicamentos para interrumpir la formación de células cancerosas, ya sea mediante su destrucción o al impedir su multiplicación” (NCI, s. f.). Se pueden distinguir tres estrategias (Sausville y Longo, 2015):

1. **Tratamiento citotóxico convencional.** Estas sustancias afectan a la estructura del ADN y a los procesos mitóticos.
2. **Terapia molecular dirigida.** Incluye a moléculas que actúan selectivamente sobre una diana implicada en el tumor. En esta estrategia se incluye la terapia hormonal, la cual combate la neoplasia interactuando con vías de señalización celular relacionadas con los estrógenos y andrógenos.
3. **Terapia biológica.** Consiste en el uso de macromoléculas dirigidas a una diana específica. También pueden o bien moderar el incremento del número de células tumorales, o bien provocar que el paciente desarrolle una respuesta inmunitaria para destruir dichas células.

Podemos clasificar la quimioterapia según su finalidad, modo de administración, vía de administración y mecanismo de acción (Guillén Ponce y Molina Garrido, 2015):

1. Según la finalidad:

- a. Quimioterapia adyuvante. Es aquella indicada para pacientes que se han sometido a una cirugía y que tienen alto grado de recaída de la enfermedad. Es también considerada tratamiento estándar para el cáncer de mama o el de colon en estadios tempranos.
- b. Quimioterapia neoadyuvante. Es el primer tratamiento utilizado para aquellos pacientes que pueden ser sometidos a la cirugía, facilitando la resección (extracción) del tumor. Además, permite valorar si la terapia está siendo eficaz de forma *in vivo*.
- c. Quimioterapia de inducción o conversión. Es la recomendada para aquellas neoplasias avanzadas con el tumor inicialmente irresecable, cuyo objetivo es disminuir su tamaño para que pueda ser operable.
- d. Radioquimioterapia concomitante. Se conoce también como quimioradioterapia. La misión de esta técnica consiste en aumentar la eficacia

de la radioterapia (de forma local), a la vez que actúan los fármacos quimioterápicos de forma sistemática.

- e. Quimioterapia paliativa. Indicada en aquellos pacientes con metástasis, cuya finalidad es el alivio sintomático de la enfermedad.

2. Según el método de administración:

- a. Monoterapia. Solo se administra un fármaco, sin ningún tipo de combinación.
- b. Poliquimioterapia. Consiste en la administración simultánea de varios fármacos, cuyo objetivo es disminuir la dosis de cada fármaco a la vez que se aumenta la eficacia del tratamiento en general.
 - *Poliquimioterapia combinada*. Los diferentes fármacos son administrados de forma simultánea.
 - *Poliquimioterapia secuencial*. La administración se lleva a cabo de forma secuencial.

3. Según la vía de administración. Varía en función del tipo de cáncer y su localización, además de la terapia antineoplásica que se vaya a administrar.

- a. Administración intravenosa (IV), normalmente con un catéter. Suele ser la opción estándar.
- b. Administración oral. Sin excepciones de efectos adversos (EA); su objetivo es proporcionar comodidad en la administración.
- c. Quimioterapia regional, dividida en intracavitaria e intraarterial. Sólo en casos especiales.
- d. Quimioterapia intratumoral o intralesional. Técnica experimental en la que se realiza una infusión del fármaco directamente en el tumor.

4. Según el mecanismo de acción. Se dividen en dos categorías, aunque un mismo fármaco puede pertenecer a ambos grupos (Guillén Ponce y Molina Garrido, 2015; NCI, s. f.):

- a. Fármacos citostáticos. Frenan el crecimiento de las células, sanas o tumorales, sin eliminarlas. El objetivo es evitar que la masa tumoral crezca y se produzca metástasis, a pesar de que no disminuye su tamaño. Se incluyen en este grupo las terapias moleculares dirigida.
- b. Fármacos citotóxicos. Destruyen las células, además de frenar su crecimiento. También consiguen reducir el tamaño del tumor. A este grupo pertenecen los fármacos quimioterápicos tradicionales.

Podemos también clasificar los fármacos según su **lugar de acción** (Dawson, 2011):

- a. Fármacos específicos de fase. Eliminan células en actividad en los periodos específicos del ciclo celular.
- b. Fármacos específicos de ciclo. Actúan durante todo el ciclo celular de aquellas células con actividad proliferativa.

1.4.2. Terapia local: radioterapia

El NCI define la radioterapia como “un tratamiento del cáncer que usa altas dosis de radiación para destruir células cancerosas y reducir tumores”. Su mecanismo de acción consiste en dañar el ADN de las células de forma local (solo en el área del tumor) con el objetivo de destruirlas, y esto ocurre en días o semanas de tratamiento (NCI, s. f.). Al dañar y/o romper las cadenas de ADN, aparecen radicales libres gracias al agua intracelular; gracias a estos radicales, los componentes celulares se dañan, siendo aún más efectivo en presencia de oxígeno. Las radiaciones más usadas incluyen a los rayos X y los rayos gamma, y sus dosis se rigen en función de la absorción de estas radiaciones por las células tumorales. La unidad de medida utilizada para la cuantificación de la dosis, según el Sistema Internacional, es el Gray (Gy): “1 Gy equivale a 1 J/kg de tejido”. La dosis estándar para la radioterapia local con objetivo curativo consiste en fracciones de 150 a 200 Gy, 1 aplicación al día, durante 5 días de la semana (Sausville y Longo, 2015). Tras finalizar la terapia, ésta sigue resultando efectiva durante semanas. Se clasifica la radioterapia según la fuente de emisión en (NCI, s. f.):

1. Radioterapia de haz externo. La radiación se emite desde una máquina, externa al paciente.

- a. De haz externo.
 - *Radioterapia de conformación tridimensional (3D)*. Consiste en la emisión de la radiación según un programa informático que forma una imagen tridimensional del tumor tras haber realizados pruebas de imagen para el diagnóstico.
 - *Radioterapia de intensidad modulada (IMRT)*. Similar al mecanismo de la radioterapia 3D, con la diferencia de que se emiten más haces de menor tamaño, permitiendo la modificación de las dosis de algunos rayos en diferentes partes del tumor.
 - *Radioterapia guiada por imágenes (IGRT)*. Parecida a la anterior. Sin embargo, las pruebas de imagen para el diagnóstico no solo sirven como medio para formar una imagen en 3D del tumor, sino que se usan durante la irradiación. Se consigue una mayor precisión del tratamiento.

- *Tomoterapia*. Tipo de IMRT que consiste en la toma de imágenes antes de la irradiación con una máquina que combina escáner y aparato de radiación, consiguiendo precisión en la zona de emisión de los rayos para no afectar al tejido sano.
- *Radiocirugía estereotáctica*. Indicada en tumores con bordes definidos situados en el encéfalo y sistema nervioso central (SNC). Se irradian haces proveniente de diferentes direcciones, de tal forma que solo en la zona donde convergen se consigue la dosis necesaria.
- *Radioterapia estereotáctica corporal*. Similar a la anterior, con la diferencia de que está indicada en tumores pequeños y aislados, alejados del encéfalo y de la médula espinal.

2. Radioterapia interna o braquiterapia. Según el NCI, la braquiterapia es un “tipo de radioterapia para la que se coloca un material radiactivo sellado en agujas, semillas, alambres o catéteres directamente en el tumor o cerca de este”, y puede permanecer en su lugar durante minutos, varios días o toda la vida. Según la localización del tratamiento se pueden distinguir 3 técnicas, en las que las fuentes de radiación son colocadas con un catéter o un aplicador:

- Braquiterapia intersticial. Consiste en que el material radiactivo se coloca dentro del tumor.
- Braquiterapia intracavitaria. En esta técnica se coloca dentro de una cavidad del cuerpo, o bien realizada a propósito en el quirófano.
- Braquiterapia episcleral. El material radiactivo está en el ojo.

En función de la dosis:

- Implantes de baja dosis (LDR).** El material radiactivo permanece en el paciente de 1 a 7 días, pudiendo ser necesario que permanezca ingresado en el hospital. Cuando finaliza el tratamiento se extrae el dispositivo de irradiación y el catéter o el aplicador.
- Implantes de dosis alta (HDR).** El material permanece en el paciente durante 10 o 20 minutos. La terapia consiste en el mantenimiento del dispositivo 2 veces/día durante 2 o 5 días/semana, o bien 1 vez/semana durante 2 o 5 semanas. El catéter o aplicador puede o bien en el paciente durante todo el tratamiento, o bien retirarlo después de cada dosis. El paciente puede quedarse hospitalizado o recibir la terapia de forma ambulante, es decir, yendo todos los días al hospital.

- c. **Implantes permanentes.** La fuente de radiación queda en el paciente por el resto de su vida, y la dosis va disminuyendo de forma secuencial, de tal manera que llegará un momento en que el dispositivo no emitirá ninguna radiación. Después de colocar la fuente de emisión con el catéter o con el aplicador, éste se retira. Durante los primeros días tras la intervención, el paciente es radiactivo y, por lo tanto, su presencia debe ser limitada con otras personas, además de ser necesario tomar medidas de seguridad.

1.5. JUSTIFICACIÓN

El cáncer representa un gran porcentaje de enfermos en todo el mundo, y en continuo crecimiento, pasando de 14 millones en 2012 hasta 18,1 millones de personas en 2018 (SEOM, 2018). Los efectos secundarios (ES) ocasionados por los tratamientos antineoplásicos, ya sea por su menor sintomatología o incapacidad, se les da menos importancia a aquellos que afectan al sistema visual. Ante tal situación, será interesante realizar de una forma sistemática y concisa los EA de los tratamientos quimioterápicos y radioterápicos que afectan o pueden afectar al sistema visual, analizando su frecuencia, importancia y medidas sanitarias, con el objetivo de concienciar a los diferentes profesionales sanitarios de su presencia (oncólogo, oftalmólogo, optometrista) e incentivar la necesaria actividad intercurrente entre los mismos.

2. OBJETIVOS

1. **Objetivo general.** Describir los efectos adversos oculares producidos por los tratamientos antineoplásicos: quimioterapia y radioterapia.
2. **Objetivos específicos.**
 - a. Detallar las toxicidades que afectan al ojo derivadas de los tratamientos de quimioterapia (fármacos citotóxicos y citostáticos) en tumores.
 - b. Elaborar una guía clínica de efectos secundarios oculares de la radioterapia.

3. METODOLOGÍA

Este trabajo es una revisión bibliográfica y, como tal, se han recurrido a bases de datos, libros recogidos en Google académico y Access Medicina, páginas web y revistas internacionales y oficiales de oncología, oftalmología y optometría. Fundamentalmente son los siguientes:

1. **Libros.** Google Scholar, Access Medicina.
2. **Bases de datos bibliográficos.** PubMed, ScienceDirect, Elsevier, Dialnet, Scopus.

3. **Plataformas oficiales online.** OMS, NCI, SEOM, CIMA (Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios)
4. **Revistas oficiales.** Journal of American Academy of Ophthalmology (AAO), American Society of Clinical Oncology (ASCO), Journal of Clinical Oncology (JCO), Cancer Treatment Reviews, JAMA Ophthalmology, Gaceta Óptica.

Para acotar el número de resultados, se emplearon criterios de inclusión y de exclusión:

- **Criterios de inclusión.** Las palabras clave usadas en la búsqueda fueron las siguientes (español/inglés): cáncer/cancer, complicación/complication, toxicidad/toxicity, efectos adversos/side effects, ocular/ocular, tratamiento/treatment. También en la referencia de búsqueda se incluyeron los nombres propios de los fármacos usados en la terapia oncológica. Los artículos escogidos debían estar comprendidos entre los años 2005 y 2019, y ser de libre acceso. Además, el idioma podía ser en inglés o en español.
- **Criterios de exclusión.** Se descartaron artículos anteriores al año 2005 y aquellos que fuesen de un idioma diferente al inglés o al español. Además, se desechaban aquellos que estuvieran relacionados con animales y que no trataran de enfermedades neoplásicas. Tampoco fueron considerados artículos que no incluyeran EA que afectaran al sistema visual.

Los artículos se preseleccionaron en base al resumen y, al ser interesantes para el trabajo, se leyeron en su totalidad, se resumieron y se obtuvo la información pertinente. Los resultados se han obtenido en su mayoría de bases de datos, en especial PubMed; pero también ha sido importante la información recogida del NCI, CIMA y de la SEOM. La información recogida se basa en temas más oftalmológicos que optométricos, a pesar de que se incluya información de la Gaceta Óptica. Además de la revisión bibliográfica, se han acudido a expertos en braquiterapia oftalmológica en el Hospital Universitario Virgen Macarena, con el Doctor Francisco Espejo. El esquema cronológico ha sido el siguiente:

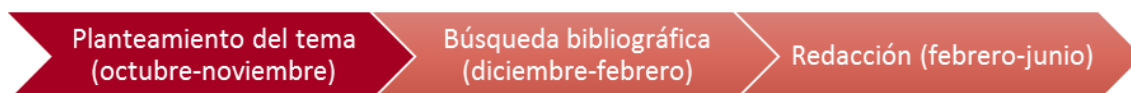


Figura 3. Esquema cronológico de elaboración del TFG

4. RESULTADOS

La terapia antineoplásica viene regida en función a los efectos toxicológicos en su gran parte. Se busca un tratamiento con un alto índice terapéutico: “grado de separación entre las dosis tóxicas y terapéuticas” (Sausville y Longo, 2015) y nulo o bajo efecto tóxico. Para exponer los EA de las diferentes terapias, con sus respectivos fármacos, es necesario hacer una clasificación en función del mecanismo de acción de cada uno de ellos. La descripción toxicológica que se realiza a continuación sólo incluye aquellos tratamientos que, entre sus ES, afecta al sistema visual. Según el CIMA, la frecuencia de los EA se divide en: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy rara ($< 1/10.000$) o de frecuencia desconocida (AEMPS, s. f.).

4.1. TRATAMIENTOS SISTÉMICOS: QUIMIOTERAPIA

4.1.1. Fármacos citotóxicos

Los fármacos citotóxicos pueden clasificarse, según su mecanismo de acción, en aquellos que afectan al ADN (de forma directa e indirecta), y los que actúan sobre los microtúbulos.

4.1.1.1. Fármacos que actúan directamente sobre el ADN

Se debe introducir el ciclo celular con sus fases, ya que los diferentes fármacos pueden dividirse en específicos de fase o inespecíficos de fase, descritos en el apartado de introducción. En la figura 4 se ilustran las fases del ciclo celular junto con ejemplos de lugares de acción de los fármacos antineoplásicos (Dawson, 2011). Tras la actuación del fármaco, la célula es capaz de valorar en qué estado se encuentra debido al tratamiento, para continuar con su ciclo o bien inducir la apoptosis (punto de restricción) (Sausville y Longo, 2015).

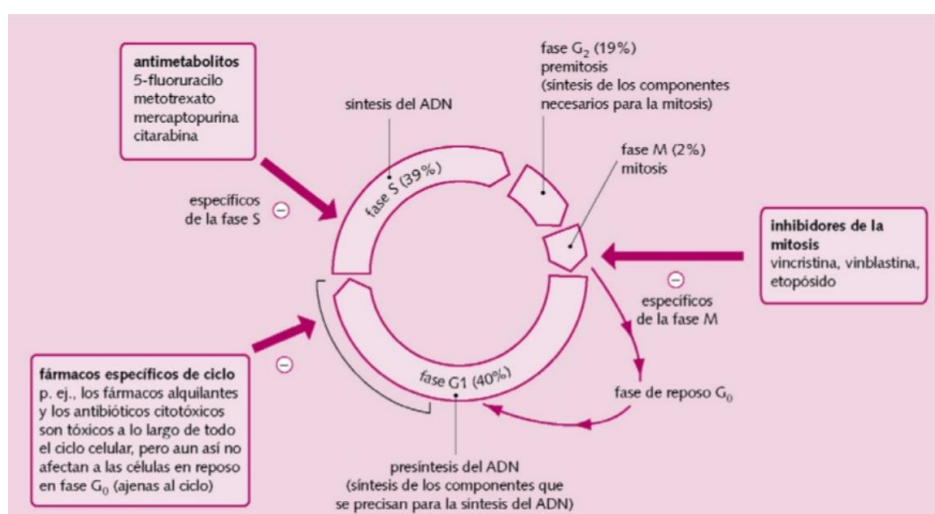


Figura 4. Esquema del ciclo celular con sus fases y ejemplos de fármacos que actúan en ellas (Dawson, 2011).

A continuación, se exponen los diferentes grupos farmacológicos pertenecientes a esta categoría, con sus correspondientes fármacos, incluyendo (si proceden): mecanismo de acción, EA oculares y características.

AGENTES ALQUILANTES

Los agentes alquilantes alteran los enlaces entre las bases del ADN, dañándolo. Se impide que el ADN pueda replicarse con normalidad, además de la transcripción del ARN (Sausville y Longo, 2015). También se bloquea la mitosis y la síntesis de (Benedí y Gómez del Río, 2006) y, además, se activan las vías bioquímicas que inducen la apoptosis (Sausville y Longo, 2015). Son inespecíficos de fase, aunque más efectivos sobre las células que se dividen de forma más rápida (Benedí y Gómez del Río, 2006). Se incluyen los siguientes fármacos (Benedí y Gómez del Río, 2006; Liu et al., 2018; Sausville y Longo, 2015):

1. **Melfalán.** Impide la replicación celular. Su administración puede ser en monoterapia o combinada con otras sustancias citotóxicas para mieloma múltiple, cáncer de ovario y neuroblastoma pediátrico, entre otros (AEMPS, s. f.). Se puede administrar por vía intravítrea en el retinoblastoma (Francis et al., 2015). Se comercializa para solución inyectable y perfusión a 50 mg (AEMPS, s. f.).

La administración IV e intraarterial en la dosis comercializada (50 mg) no incluye EA oculares (AEMPS, s. f.). Los efectos tóxicos de la administración intravítrea suelen ocurrir en el lugar de la inyección y, en cada infusión, la función retiniana se reduce en un 5%. También se ve afectado el segmento anterior ocular (Francis et al., 2015). En un estudio de cohorte (Francis et al., 2015) realizado en 76 pacientes pediátricos con retinoblastoma (bilateral o unilateral) tratados anteriormente con otros fármacos, 5 de ellos sufrieron ES en el segmento anterior tras ser intervenidos con melfalán intravítreo. Dichas toxicidades estaban o bien en la zona de la punción, o el meridiano relacionado:

- Melfalán intravítreo 20 mcg, 3 inyecciones intravítreas: se distingue el trayecto de la aguja en el cristalino, además de 3 puntos blanquecinos.
- Melfalán intravítreo 30 mcg, 1 inyección: a la semana de la infusión, en la zona de la punción se desarrolla una ampolla conjuntival que desaparece al mes.
- Melfalán intravítreo 30 mcg, 5 inyecciones, estando las 2 últimas combinadas con 1mg de topotecán periocular: se identifica un adelgazamiento del iris que se corresponde con el tracto de la aguja.

- Melfalán intravítreo 30 mcg, 4 inyecciones; tras no desaparecer el tumor, se administran 3 inyecciones de melfalán intravítreo 25 mcg, junto con topotecán intravítreo 20 mcg: se desarrolla necrosis retiniana, atrofia coroidea, afectación del epitelio pigmentario de la retina (EPR) y PIO (Presión Intraocular) de 5 mm Hg.
- Melfalán intravítreo 39 mcg, 3 inyecciones combinadas con topotecán 20 mcg, habiendo sido este último administrado anteriormente como monoterapia con 4 inyecciones intravítreas: mancha escleral en el área de inyección.

En situaciones avanzadas de la patología, la técnica intraarterial es efectiva. Se realiza mediante un microcatéter en la arteria oftálmica, por el cual se infunden altas dosis del fármaco quimioterápico. Previamente, se realiza una cartografía de la arteria oftálmica con la técnica Seldinger (Wang et al., 2018). Se realizó un estudio (Wang et al., 2018), que incluía a 61 pacientes con retinoblastoma avanzado, los cuales no habían sido tratados con otros tratamientos. El estudio consistía en la administración de melfalán intraarterial en 189 intervenciones. La dosis del fármaco en todas las intervenciones fue desde 3 mg hasta 7.5 mg en las modalidades terapéuticas siguientes: como monoterapia, en combinación con topotecan o con carboplatino, o ambos simultáneamente. Se registraron como ES: edema periocular, ptosis, hemorragia retiniana, atrofia coroidea y ptosis bulbi.

2. **Mitomicina C (MMC).** Genera radicales haciendo que se inhiba el ADN y la síntesis de proteínas (AEMPS, s. f.; Arruda Viani y Issa de Fendi, 2017). Es usada, de forma IV y como poliquimioterapia, en adenocarcinomas avanzados de páncreas o estómago, en cáncer de mama avanzado, cáncer de ano, carcinoma de pulmón de células no pequeñas avanzado y cáncer superficial de vejiga. De administración tópica está indicada en la Neoplasia Escamosa de la Superficie Ocular (NESO). Se comercializa para solución inyectable a 10 o a 40 mg (AEMPS, s. f.).

En la ficha técnica de 10 mg y 40 mg, se observa visión borrosa (AEMPS, s. f.). En dosis de entre 0.02 – 0.04%, 4 veces/día, se desarrolla hiperemia, queratopatía epitelial, glaucoma secundario, edema corneal, escleromalacia, necrosis escleral y/o cataratas; a veces puede desencadenarse una insuficiencia límbica severa (Aranguren y Andonegui, 2012). A altas dosis pueden darse alteraciones en la película lagrimal que pueden desencadenar patologías del epitelio corneal y de la conjuntiva (Omoti y Omoti, 2006).

3. Derivados del platino: carboplatino, cisplatino y oxaliplatino.

- a. Carboplatino.** Afecta tridimensionalmente a la cadena de ADN, y produce errores en la transcripción y en la replicación, ya que las cadenas no pueden separarse por la formación de enlaces estables (Benedí y Gómez del Río, 2006). Está indicado en situaciones de carcinoma ovárico avanzado de origen epitelial y en el carcinoma microcítico de pulmón (AEMPS, s. f.). Cuando se usa para el tratamiento del retinoblastoma, suele combinarse con vincristina y etopósido, aunque se intenta sustituir el etopósido por topotecan (Brennan et al., 2017). Solo se administra por vía IV, comercializado a 10 mg/MI (AEMPS, s. f.). Puede estar combinado con trastuzumab, vincristina y topotecan (Brennan et al., 2017; Eisner y Luoh, 2011). La administración IV está menos relacionada con afectaciones oculares. Se observan en algunos casos como ES: maculopatía, neuropatía óptica, ceguera cortical, dolor ocular, visión borrosa y coriorretinitis, hasta neuritis óptica. Estas toxicidades suelen desaparecer cuando se interrumpe el tratamiento (Agustoni et al., 2014). También puede aparecer edema del nervio óptico con hemorragias y edema macular, aunque son casos raros. Se han notificado pérdidas irreversibles de la visión y atrofia óptica, aun habiendo interrumpido el tratamiento (Liu et al., 2018).
- b. Cisplatino.** Su mecanismo de acción es parecido al del carboplatino, con la diferencia del perfil toxicológico. Es de amplio espectro antitumoral (Benedí y Gómez del Río, 2006). Está indicado, de forma paliativa, en tumores metastásicos testiculares y de ovario, cáncer avanzado de vejiga, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y en el carcinoma de pulmón (microcítico y no microcítico) (AEMPS, s. f.). Usado en el tratamiento del retinoblastoma (Espejo et al., 2010). Comercializado de forma IV a 1 mg/mL y 50 mg (AEMPS, s. f.). Como EA raros en el caso de 50 mg, se incluyen en la ficha técnica: neuritis óptica retrobulbar, trastorno de los movimientos oculares, papiledema y ceguera cortical, visión borrosa y alteración en la percepción de los colores. En el caso de 1 mg/mL, de frecuencia desconocida se describe visión borrosa, ceguera cromática, neuritis óptica, papiledema y pigmentación retiniana (AEMPS, s. f.). Se identifican también la atrofia óptica (Liu et al., 2018). Combinado con bleomicina y etopósido, puede desarrollarse isquemia retiniana y neovascularización (Omoti y Omoti, 2006). En un caso clínico (Kwan et al., 2006) de un paciente tratado con el protocolo BEP (bleomicina, etopósido y cisplatino) se describe pérdida de visión central tras 10

semanas del tratamiento. Con cisplatino a 20 mg/m²/día en cada ciclo (176 mg de cisplatino), sumando un total de 528 mg, se identifica un escotoma central. En el fondo de ojo (FO) se observan hemorragias intrarretinianas y manchas algodinosas, además de neovascularización retiniana.

- c. **Oxaliplatino.** Produce enlaces alquílicos que forman puentes en las cadenas del ADN, inhibiendo su síntesis y su replicación. Está indicado para el cáncer colorrectal metastásico y otros tumores avanzados (Benedí y Gómez del Río, 2006). Se comercializa en 5 mg/mL concentrado para perfusión (AEMPS, s. f.).

En la ficha técnica figura, para la dosis de 5 mg/mL, que son frecuentes la conjuntivitis y las alteraciones visuales. Entre los EA de raros se encuentran: agudeza visual (AV) temporalmente reducida, alteraciones del campo visual (CV), neuritis óptica, pérdida de visión pasajera y reversible tras el cese de la terapia (AEMPS, s. f.). También se ha descrito edema del nervio óptico gracias a una hipertensión intracraneal producida por el oxaliplatino, y se ve asociado a visión borrosa, cefaleas y reducción del CV (tunelización) (Liu et al., 2018).

- 4. **Ciclofosfamida.** Muy utilizado en oncología, efectivo en leucemias, linfomas, cáncer de mama, cáncer de ovario y sarcomas (Benedí y Gómez del Río, 2006). También se indica para el retinoblastoma (Espejo et al., 2010). Comercializado para solución inyectable y perfusión en 200 mg y 1 g (AEMPS, s. f.).

En 1 g y 200 mg, es rara la visión borrosa según la ficha técnica. El deterioro visual, la conjuntivitis y edema macular son EA muy raros. También se puede observar un aumento del lagrimeo, de frecuencia desconocida (AEMPS, s. f.). Con la ciclofosfamida combinada con altas dosis de cisplatino, se describen casos graves de edema del disco óptico, palidez y retinopatía, desencadenando una pérdida de visión irreversible (Liu et al., 2018). Cuando se combina con metotrexato y 5-fluorouracilo se informa de epífora gracias a la estenosis permanente de la glándula lagrimal, prurito ocular y quemosis (Omoti y Omoti, 2006).

- 5. **Carmustina.** Se comercializa en 7.7 mg como implante intralesional tras la resección tumoral (AEMPS, s. f.; Benedí y Gómez del Río, 2006).

En la ficha técnica se describen efectos toxicológicos frecuentes tales como edema conjuntival, visión anormal y alteraciones del CV (AEMPS, s. f.). A altas dosis pueden darse alteraciones en la película lagrimal, igual que la mitomicina (Omoti y Omoti, 2006).

ANTIBIÓTICOS CITOTÓXICOS

Consisten en sustancias provenientes de hongos. La capacidad citotóxica radica en la alteración del crecimiento de células vivas (Benedí y Gómez del Río, 2006). El antibiótico antineoplásico con ES oculares es la **doxorubicina**, también llamada adriamicina (Benedí y Gómez del Río, 2006). Pertenece también al grupo de las antraciclinas (Eisner y Luoh, 2011). Se inhiben la replicación de los nucleótidos y el efecto de las ADN y ARN polimerasas. Induce la apoptosis. (AEMPS, s. f.). Está indicada en el cáncer de mama, en los carcinomas ginecológicos y genitourinarios, carcinomas de tiroides, pulmonares y gástricos, en sarcomas óseos, linfomas malignos, leucemias y tumores sólidos en niños (AEMPS, s. f.; Benedí y Gómez del Río, 2006). También se indica para el tratamiento del retinoblastoma (Espejo et al., 2010). Se comercializa en 50 mg para solución inyectable y 2 mg/mL para perfusión (AEMPS, s. f.).

Para los 50 mg, se asocia con conjuntivitis, queratitis y lagrimeo, cuya frecuencia se desconoce. En el caso de 2 mg/mL, se describe la conjuntivitis como casos raros de toxicología, y la queratitis y lagrimeo como frecuencia desconocida (AEMPS, s. f.).

4.1.1.2. *Fármacos que actúan indirectamente sobre el ADN*

ANTIMETABOLITOS

Son fármacos similares, estructuralmente, a los precursores de las bases nitrogenadas, y alteran la síntesis de éstas; también interfieren en el metabolismo intermediario celular (Benedí y Gómez del Río, 2006; Sausville y Longo, 2015). Son más efectivos sobre las células en fase S y con aquellas que están en rápido crecimiento. Ejercen más EA cuanto más dura el tratamiento. Se incluyen los siguientes grupos farmacológicos (Benedí y Gómez del Río, 2006; Sausville y Longo, 2015):

1. **Análogos de pirimidinas.** De amplio espectro antitumoral.

- a. **Citarabina o Ara-C.** Inhibe la ADN polimerasa y actúa también sobre los ácidos nucleicos. Efectiva sobre células de rápido crecimiento. Está indicada en leucemias y linfomas no hodgkinianos, pero no es efectiva sobre tumores sólidos (Benedí y Gómez del Río, 2006). Se comercializa en 100 y 500 mg para solución inyectable y perfusión. También en 50 mg para inyección (AEMPS, s. f.).

Para la solución inyectable de 100 y 500 mg, se describe en la ficha técnica la conjuntivitis como toxicidad de frecuencia desconocida. En los 50 mg no se reportan EA oculares (AEMPS, s. f.). Se observa queratopatía punteada difusa con opacidades intraepiteliales, que cesa tras 14 días, sin necesidad de interrumpir el tratamiento (Raizman et al., 2016). También se notifican depósitos corneales,

uveítis e inflamación ocular y edema macular (Liu et al., 2018). La aparición de depósitos corneales está relacionada con la dosis. Así, cuando el tratamiento alcanza los 3 g/m², la incidencia de esta toxicidad aumenta. Hay casos aislados de daño microvascular retiniano cuando se administra a dosis altas con radioterapia generalizada (Liu et al., 2018).

b. Gemcitabina. Se introduce en el ADN, haciendo que éste sea vulnerable a la ruptura (Sausville y Longo, 2015). Evita la replicación del ADN, deteniendo el crecimiento tumoral (Valeshabad et al., 2016). Se usa en el tratamiento del cáncer de vejiga, en el adenocarcinoma de páncreas, en el cáncer de pulmón no microcítico, en el carcinoma epitelial de ovario y en cáncer de mama. Se puede combinar con cisplatino, con carboplatino o con paclitaxel, o en monoterapia. Se comercializa como solución para perfusión en dosis de 200 mg, y de 1 y 2 g (AEMPS, s. f.). Como ES muy raro y grave, se reporta un caso de retinopatía Purtscher (Agustoni et al., 2014).

c. 5-Fluorouracilo (5-FU). Altera la función del ARN y ADN, inhibiendo su síntesis (Aranguren y Andonegui, 2012; Benedí y Gómez del Río, 2006; Eisner y Luoh, 2011). Se indica en el tratamiento adyuvante del cáncer colorrectal, cáncer gástrico y mama. Es un fármaco de primera elección en los tumores de cabeza y cuello y otros gastrointestinales. También se usa en el cáncer de páncreas, ovario, endometrio y en tumores de hígado (Benedí y Gómez del Río, 2006). Además, se utiliza de forma tópica en el tratamiento de neoplasias intraepiteliales corneconjuntivales (Aranguren y Andonegui, 2012). Se comercializa para solución inyectable o perfusión a 50 mg/mL (AEMPS, s. f.).

Entre los ES oculares pocos frecuentes para la dosis de 50 mg/mL se incluyen en la ficha técnica: epífora, visión borrosa, alteración de los movimientos oculares, neuritis óptica, diplopía, disminución de la AV, fotofobia, conjuntivitis, blefaritis, ectropión y dacriostenosis (AEMPS, s. f.). Se realizó un estudio de cohorte en 52 pacientes para analizar la prevalencia de los EA de este fármaco de administración sistémica y se concluyó que las prevalencias eran las siguientes: 3,8% de blefaritis, 5,8% de dermatitis palpebral, 1,9% de ectropión cicatricial, 26,9% de lagrimeo, 5,8% de estenosis puntal-canalicular, 5,8% de irritación ocular, 3,8% de conjuntivitis, 3,8% de queratitis y 11,5% de visión borrosa (Omoti y Omoti, 2006). Además, se reporta dolor ocular, edema macular y pérdida de visión bilateral (Valeshabad et al., 2016). Se describen eritema palpebral, hiperemia conjuntival y queratitis punteada cuando está administrado de forma tópica (Arruda Viani y Issa

de Fendi, 2017). De administración tópica al 1%, 4 veces al día durante 1 o 2 semanas, o bien administrado de forma tópica en ciclos repetitivos de 4 días cada 30, se describe: inflamación conjuntival, defectos epiteliales, eritema cutáneo y estenosis del punto lagrimal inferior (Aranguren y Andonegui, 2012).

- d. **Capecitabina.** Es un profármaco del 5-FU, indicado en el cáncer colorrectal y cáncer de mama metastáticos (Benedí y Gómez del Río, 2006). Se comercializa en comprimidos a dosis de 150, 500 y 300 mg (AEMPS, s. f.).

Los efectos oculares descritos en la ficha técnica del fármaco de los comprimidos de 150 mg en monoterapia son frecuentes el aumento del lagrimeo, conjuntivitis e irritación ocular; los pocos frecuentes son: disminución de la AV y diplopía. Como poliquimioterapia, es frecuente el lagrimeo, y poco frecuentes son los trastornos visuales, ojo seco, dolor ocular, alteración visual y visión borrosa (AEMPS, s. f.).

Con comprimidos de 300 y 500 mg como monoterapia se describen el lagrimeo, la conjuntivitis y la irritación como efectos secundarios frecuentes. La disminución de la AV y la diplopía son poco frecuentes. Se consideran toxicidades raras la estenosis del conducto lagrimal, la alteración corneal, la queratitis y la queratitis puntiforme. En el caso de que la capecitabina de 300 y 500 mg oral esté combinada con otros antineoplásicos, se reporta el aumento del lagrimeo como muy frecuente, y de forma frecuente: trastornos visuales, ojo seco, dolor ocular, alteración visual y visión borrosa (AEMPS, s. f.).

2. Análogos de adenosina.

- a. **Fludarabina.** Inhibe la ADN polimerasa e induce la apoptosis. Indicada en trastornos linfoproliferativos (Benedí y Gómez del Río, 2006). Se comercializa en 25 mg/ml y en 50 g para solución inyectable y perfusión, y en 10 mg como comprimidos orales (AEMPS, s. f.).

En el caso de 10 mg orales, en la ficha técnica del fármaco se describen trastornos visuales como ES frecuentes, mientras que la ceguera, la neuritis óptica y la neuropatía óptica son poco frecuentes. Estas toxicidades se dan también en la dosis de 25 mg/mL y en la de 50 mg (AEMPS, s. f.).

Se han reportado 3 casos de pérdida de visión rápida con fludarabina, en los cuales se identifican en el FO manchas amarillas punteadas en el área macular. Además, se demuestra una pérdida de células bipolares y ganglionares retinianas en la histología (Liu et al., 2018).

- b. Pentostatina.** Al elevar depósitos de ATP, disminuyen las reservas de desoxinucleótidos. Se indica en leucemias agudas de linfocitos T, crónicas y tricoleucemias (Benedí y Gómez del Río, 2006). Se comercializa en 10 mg para solución inyectable y perfusión (AEMPS, s. f.).

En la ficha técnica se informa de que son frecuentes la sequedad ocular, la obstrucción del conducto lagrimal, la fotofobia, la retinopatía, la visión anormal, la pupila fija, el incremento del lagrimeo y el dolor ocular. La blefaritis es una toxicidad rara. Se reporta la uveítis unilateral con pérdida de la visión como un efecto secundario muy raro (AEMPS, s. f.).

Se ha relacionado a una queratitis con ulceraciones dendríticas corneales, similares a la queratitis herpética, que cursaba de forma bilateral y con dolor. También se asocia con conjuntivitis, queratoconjuntivitis y edema periorbital (Liu et al., 2018).

3. Antifolatos. Son equivalentes del ácido fólico.

- a. Metotrexato.** Añade grupos monocarbonados para la síntesis de las bases nitrogenadas, interfiriendo en la replicación del ADN y en la síntesis del ARN (Benedí y Gómez del Río, 2006; Eisner y Luoh, 2011). Es un antineoplásico de amplio espectro, indicado como tratamiento adyuvante en el cáncer de mama (Benedí y Gómez del Río, 2006). También se usa en enfermedades reumatológicas, en linfomas del sistema nervioso central y en osteosarcomas (Liu et al., 2018). Se comercializa en 25 mg/mL (AEMPS, s. f.).

El metotrexato está asociado a una inflamación de la superficie ocular (Eisner y Luoh, 2011). A dosis bajas, es raro que se desarrolle una neuropatía óptica posterior. Además, se han descrito casos de escotoma del CV, edema del NO y atrofia óptica, especialmente cuando la duración del tratamiento ha sido prolongada en bajas dosis. No es frecuente que la visión sea reversible. A dosis altas se ha observado, de rara frecuencia, la irritación de la superficie ocular anterior tras 2 a 7 días después del comienzo con metotrexato (Liu et al., 2018).

- b. Pemetrexed.** Antagonista del ácido fólico, perteneciente al grupo de los taxanos (Agustoni et al., 2014). Está indicado en mesotelioma pleural maligno y en el cáncer de pulmón no microcítico. Se comercializa en dosis de 100 y 500 mg como solución para perfusión (AEMPS, s. f.).

Es frecuente la conjuntivitis (AEMPS, s. f.). También se relaciona con hiperemia, irritación y secreciones serosas (Agustoni et al., 2014), y ectropión. Además, está

asociado a edema del párpado inferior, el cual no está relacionado con una retención de líquidos. (Liu et al., 2018).

ANTIMITÓTICOS

Estos fármacos inhiben el huso mitótico, formado por los microtúbulos, los cuales se componen de tubulina. Cuando las células se encuentran en interfase, los microtúbulos son responsables del anclaje celular que permite el movimiento y secreción de diversas sustancias (Sausville y Longo, 2015).

- 1. Alcaloides de la vinca: vincristina.** Consigue que los microtúbulos se destruyan o no puedan formarse, e inhibe el crecimiento de las células en fase M. También es efectiva en aquellas células en fase G₁ y S (Benedí y Gómez, 2006; Sausville y Longo, 2015). Está indicada en las leucemias agudas, en los linfomas malignos, en el neuroblastoma, en el cáncer de mama, en el melanoma maligno y en el carcinoma pulmonar de células pequeñas, entre otros (AEMPS, s. f.). Indicado también en el retinoblastoma (Espejo et al., 2010). Solo se puede administrar de forma IV, comercializado en 1 mg/mL para solución inyectable (AEMPS, s. f.).

En la ficha técnica del fármaco, para los 1 mg/mL se describen, de frecuencia desconocida, la ceguera transitoria y la atrofia óptica como efectos adversos (Liu et al., 2018) (AEMPS, s. f.). También se han observado parálisis de los nervios craneales de forma poco frecuente. Esta parálisis ocasiona un movimiento extraocular deficiente, además de diplopía. También se reporta un incorrecto cierre del párpado con afectación del nervio facial. Se describe neuropatía óptica tóxica con una reducción de la AV, pérdida de células ganglionares retinianas y atrofia de las fibras del nervio óptico (Liu et al., 2018).

- 2. Taxanos.** Favorecen la formación, o bien anormal del huso mitótico, o bien microtúbulos muy estables, con el objetivo de que las células no puedan realizar la mitosis (Benedí y Gómez, 2006). Son los más efectivos en los tumores sólidos (Sausville y Longo, 2015).
 - a. Paclitaxel.** Muy efectivo en el cáncer de mama, en el de ovario y en el de pulmón (AEMPS, s. f.; Benedí y Gómez, 2006). También indicado en el tratamiento del retinoblastoma (Espejo et al., 2010). Su administración solo es IV, bien en monoterapia o en poliquimioterapia. La dosis más usada es de 75-90 mg/m² semanalmente, aunque también se usa en dosis de 175-250 mg/m² en infusión de 1 a 3 horas, cada 21 días (Benedí y Gómez, 2006). Se comercializa en 5 mg/mL y/o en 6 mg/mL para solución para perfusión (AEMPS, s. f.).

En la ficha técnica del fármaco figura que, para la dosis de 5 mg/mL, son muy frecuentes un aumento del lagrimeo, visión borrosa, ojo seco, queratoconjuntivitis seca y madarosis. La irritación ocular, el dolor ocular, la visión anómala, la disminución de la AV, la conjuntivitis, los trastornos visuales, el prurito ocular y la queratitis son efectos toxicológicos poco frecuentes. Como ES raro, se describe el edema macular cistoide. Para la dosis de 6 mg/mL, son muy raros el escotoma centelleante y alteraciones del nervio óptico, sobre todo si los pacientes han sido administrados con más dosis de la recomendada. De frecuencia desconocida, se incluyen el edema macular, ftopsia y partículas flotantes en el cuerpo vítreo (AEMPS, s. f.).

El escotoma centelleante suele aparecer entre los 15 minutos y 3 horas, de forma transitoria, al finalizar la administración en un 20% de los pacientes aproximadamente. Estos escotomas son leves y no reversibles (Liu et al., 2018). Se identifican variaciones en los potenciales evocados visuales, por lo que se sospecha de la afectación del nervio óptico (Eisner y Luoh, 2011; Liu et al., 2018). También se han reportado casos raros de edema macular cistoide bilateral, leve o moderado, con la característica de que es angiográficamente silenciosa. Hay casos de glaucoma asociados a paclitaxel (Liu et al., 2018).

- b. Docetaxel.** Se administra en infusión de 1 h a dosis de 100 mg/m², o también a 75 mg/m² en poliquimioterapia (Benedí y Gómez, 2006). Está indicado en el cáncer de mama, en la metástasis de cáncer de pulmón microcítico, en el cáncer de próstata, en el cáncer de estómago y en el cáncer de cuello y cabeza (Kheir et al., 2014). Está comercializado en dosis de 10 mg/mL, 20 mg/mL, 160 mg/8 mL, 20 mg/mL, 80 mg/4 mL (AEMPS, s. f.).

Combinado a dosis de 100 mg/m² con trastuzumab es muy frecuente el aumento del lagrimeo y la conjuntivitis. A 75 mg/m² combinado con prednisona o prednisolona la epífora es frecuente, y combinado con capecitabina a la misma dosis, esta toxicidad es muy frecuente. También a 75 mg/m² combinado con doxorubicina y ciclofosfamida, es frecuente el aumento del lagrimeo y la conjuntivitis. Cuando se combina a esta misma dosis con cisplatino y 5-FU, es frecuente el aumento en la producción lagrimal (AEMPS, s. f.).

Son comunes la epífora y la estenosis canalicular (Eisner y Luoh, 2011; Kheir et al., 2014; Liu et al., 2018). El fármaco se puede identificar en la secreción lagrimal, lo que da lugar a una epífora con irritación ocular, conjuntivitis y lagrimeo. También puede desencadenar una inflamación de la mucosa del sistema de drenaje

lagrimal, fibrosis y estenosis canalicular (Agustoni et al., 2014; Kheir et al., 2014). Docetaxel se ha relacionado con casos raros de neuropatía óptica tóxica y edema del NO y hemorragias papilares (Liu et al., 2018). El edema macular cistoide también se ha observado en algunos pacientes con rara frecuencia, de forma similar al que se desarrolla con paclitaxel (Kheir et al., 2014; Liu et al., 2018). El glaucoma se relaciona también, de forma rara, con este fármaco (Agustoni et al., 2014).

Un estudio (Valeshabad et al., 2016) realizado en una mujer bajo tratamiento de docetaxel con gemcitabina demostró que el docetaxel en monoterapia puede ocasionar un edema periférico y derrame uveal.

4.1.2. FÁRMACOS CITOSTÁTICOS: TERAPIA MOLECULAR DIRIGIDA Y TERAPIA BIOLÓGICA.

Esta terapia engloba a aquellos fármacos que actúan sobre una diana específica, ya sean hormonas, factores de crecimiento o vías de señalización, entre otros. A continuación, se expone una clasificación de los grupos farmacológicos, con los fármacos que se incluyen y con sus correspondientes efectos toxicológicos al sistema visual.

4.1.2.1. *Anticuerpos monoclonales*

1. **Dirigidos contra el Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR).** Este factor está muy presente en el ojo, ya que se encuentra en los tejidos perioculares, en la piel del párpado, en las glándulas de Meibomio, glándulas lagrimales, en los folículos pilosos de las pestañas y, por último, en las células de la conjuntiva y epiteliales corneales. La vía correspondiente a este factor es muy importante en el crecimiento de las células epiteliales, de la córnea y de la cicatrización (Kheir et al., 2014; Renouf et al., 2012). Por todo esto, los inhibidores del EGFR tienen frecuencias altas de afectación del sistema visual (Liu et al., 2018). Los siguientes fármacos están indicados en aquel cáncer colorrectal que no responde a otro quimioterápico, y como tratamiento de primera línea en el cáncer de cabeza y cuello tras usar radioterapia. No se conoce el mecanismo de acción de ambos. (Sausville y Longo, 2015)

- a. **Cetuximab.** Se comercializa en dosis de 5 mg/mL como solución para perfusión (AEMPS, s. f.).

En la ficha técnica del fármaco para 5 mg/mL se indica que la conjuntivitis es una toxicidad frecuente. La blefaritis y la queratitis son menos frecuentes (CIMA). Las erosiones corneales, la tricomelia, y la dermatitis palpebral son también descritas con cetuximab (Kheir et al., 2014; Liu et al., 2018). También

se ha observado poliosis (Renouf et al., 2012; Rodríguez y Ascaso, 2019; Stjepanovic et al., 2016). Un caso clínico (Rodríguez y Ascaso, 2019) de una paciente que recibe cetuximab (primero combinado con leucovorina, fluorouracilo e irinotecán, y después en monoterapia) desarrolla tricomelia y poliosis tras 1 mes de monoterapia con el fármaco.

b. Panitumumab. Se comercializa en 20 mg/mL como solución para perfusión (AEMPS, s. f.).

Se registran en la ficha técnica como frecuentes: blefaritis, tricomelia, aumento del lagrimeo, hiperemia, xeroftalmía, prurito e irritación ocular. La queratitis (ulcerosa o no) y la irritación palpebral son poco frecuentes (AEMPS, s. f.). Además de estas reacciones adversas, se incluye la conjuntivitis (Liu et al., 2018; Renouf et al., 2012; Stjepanovic et al., 2016).

2. Relacionado con la Vía del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF). Este factor está implicado en la angiogénesis. El objetivo es inhibir dicho proceso para impedir el crecimiento tumoral, ya que se le impide el suministro de oxígeno y nutrientes (NCI, s. f.). El anticuerpo que realiza este mecanismo es el **bevacizumab**, comercializado en 25 mg/mL como solución para perfusión. Está indicado como poliquimioterapia y, en función de con qué fármaco, se usa para el tratamiento de carcinoma metastásico de colon o recto, para el cáncer de mama metastásico, para el cáncer de pulmón no microcítico avanzado y para el cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (AEMPS, s. f.). Sin embargo, también se puede administrar de forma intravítrea, aunque para alteraciones oculares no neoplásicas (Renouf et al., 2012). Los EA oculares muy frecuentes indicados en la ficha técnica de 25 mg/mL son el trastorno ocular y un aumento del lagrimeo (AEMPS, s. f.).

3. Asociados al Receptor 2 del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano (HER2). Este receptor se encuentra normalmente en los cánceres epiteliales, especialmente en el de mama. **Trastuzumab** y **ado-trastuzumab emtasine** son los fármacos dirigidos contra este receptor, indicados para el tratamiento del cáncer de mama y gástrico con HER2 positivo (Sausville y Longo, 2015).

a. Trastuzumab. Se comercializa para perfusión en dosis de 150, 420 mg y para inyectable en dosis de 600 mg/5 mL (AEMPS, s. f.).

En la ficha técnica para las dosis anteriores aparecen como muy frecuentes la conjuntivitis y el aumento del lagrimeo; como frecuente, ojo seco; y, de frecuencia desconocida, el papiloedema y la hemorragia retinal (AEMPS, s. f.).

Son raros los ES oculares graves, tales como una metástasis intraocular y micronúculos iridianos en pacientes con cáncer de mama (Kheir et al., 2014). También se incluyen como casos raros el edema macular, isquemia macular y desprendimientos serosos de retina (Liu et al., 2018).

b. Ado-trastuzumab emtansine. Este fármaco está compuesto por trastuzumab, un enlazador de tioéter y un inhibidor de microtúbulos (Liu et al., 2018). Se comercializa en dosis de 100 y 160 mg para perfusión (AEMPS, s. f.).

Se incluyen como toxicidades frecuentes en la ficha técnica: ojo seco, conjuntivitis, visión borrosa y aumento del lagrimeo (AEMPS, s. f.). También se ha reportado inyección conjuntival (Liu et al., 2018).

4. Dirigidos al antígeno CD20. Este antígeno está presente en el linfoma de no-Hodking y en la leucemia linfocítica crónica. **Rituximab** está indicado para el tratamiento de estas situaciones (Kheir et al., 2014). Se comercializa como solución para perfusión en dosis de 100 y 500 mg, y como solución inyectable en dosis de 1400 mg (AEMPS, s. f.).

En la ficha técnica para las dosis anteriores se incluyen, como frecuentes, trastornos del lagrimeo y conjuntivitis; la pérdida de visión grave es muy rara (AEMPS, s. f.). Son ES oculares raros el edema palpebral, escleral y macular (Kheir et al., 2014).

5. Relacionado con el Receptor del Antígeno-4 del Linfocito T Citotóxico (CTLA-4). El anticuerpo dirigido contra el CTLA-4 es **ipilimumab**, cuya función es destruir una molécula muy importante en el sistema inmunitario, de tal manera que proliferan los linfocitos T citotóxicos a la vez que disminuyen los linfocitos intratumorales. Se consigue aumentar la respuesta inmunitaria antineoplásica. Está indicado para el tratamiento del melanoma metastásico (Johnson et al., 2015; Kheir et al., 2014; Renouf et al., 2012).

Se comercializa en 5 mg/mL para solución para perfusión (AEMPS, s. f.).

En la ficha técnica figura como reacciones adversas para 3 mg/kg de ipilimumab que son frecuentes la visión borrosa y el dolor ocular; como poco frecuentes se incluyen uveítis, hemorragia del vítreo, iritis, edema ocular, blefaritis, disminución de la AV, sensación de cuerpo extraño y conjuntivitis; existen casos raros de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (AEMPS, s. f.). Este síndrome puede estar asociado a una previa uveítis bilateral grave que desencadena en un desprendimiento de retina exudativo (Liu et al., 2018). También se reportan casos de escleritis y epiescleritis (Liu et al., 2018; Stjepanovic et al., 2016). La inflamación orbitaria y la del seno cavernoso y/o ápex corneal y el edema retiniano son también toxicidades raras (Kheir et al., 2014). La

inflamación orbitaria puede estar relacionada con la oftalmopatía de Graves (Kheir et al., 2014; Liu et al., 2018).

Se han descrito 2 casos (Johnson et al., 2015) de miastenia gravis tras la administración de ipilimumab a dosis de 3 mg/kg cada 3 semanas en 4 dosis y 10 mg/kg, respectivamente. En ambos casos, aparecen los síntomas de miastenia gravis tras 2 dosis del fármaco. En la primera paciente se desarrolló visión borrosa, fotofobia, erupción macular leve, diplopía y ptosis. Un único caso de neovascularización coroidal multifocal también se ha asociado a ipilimumab (Liu et al., 2018).

4.1.2.2. *Inhibidores de la tirosina-quinasa (TKi)*

1. Inhibidores de Proteínas Quinasas Activadas por Mitógenos (MEK). En la expresión genética, en la regulación del ciclo celular y en la división y proliferación de células, la vía MEK tiene un rol muy importante. Esto hace que también sea clave en la carcinogénesis, en el caso de que se vea alterada (Stjepanovic et al., 2016).

a. Trametinib. Indicado como poliquimioterapia para el tratamiento del melanoma y para el cáncer de pulmón no microcítico. Se comercializa de forma oral en dosis de 0.5 y 2 mg (AEMPS, s. f.)

En la ficha técnica del fármaco para ambas dosis se incluyen como frecuentes: visión borrosa, edema periorbital y alteración visual; y poco frecuentes: coriorretinopatía, papiledema, desprendimiento de retina y oclusión venosa retiniana (AEMPS, s. f.). Hay casos de uveítis posterior y panuveítis bilateral cuando se usa en combinación con dabrafenib (Liu et al., 2018). En un caso (Tyagi y Santiago, 2018) de un paciente tratado con dabrafenib 150 mg 2 veces/día durante 7 meses, seguido de trametinib 2 mg/día durante 4 meses, se desarrolló una retinopatía (retinopatía MEK).

b. Binimetinib. Usado para cáncer sistémico (Weber et al., 2016). Combinado con encorafenib, se usa en el tratamiento del melanoma irreseccable o metastásico con la mutación BRAF V600. Se comercializa en comprimidos de 15 mg (AEMPS, s. f.).

En la ficha técnica se incluye el desprendimiento del EPR y oclusión venosa retiniana, además de uveítis, iridociclitis e iritis (AEMPS, s. f.). También se notifica líquido subretiniano en un estudio realizado sobre 51 pacientes con diferentes tipos de cánceres (Weber et al., 2016).

2. Inhibidores BRAF. Los fármacos pertenecientes a este grupo inhiben la proteína B-Raf, la cual es clave en el control del crecimiento celular (Tyagi y Santiago, 2018). Es una

proteína quinasa responsable del 50% de los melanomas de mutación BRAF V600. También está presente en el cáncer papilar de tiroides (Kheir et al., 2014).

- a. **Vemurafenib.** Inhiben específicamente esta proteína en su forma activa. Indicado en el melanoma metastásico y cáncer de tiroides (Kheir et al., 2014). Se comercializa en comprimidos de 240 mg (AEMPS, s. f.).

Según la ficha técnica de vemurafenib, es frecuente la uveítis. La oclusión venosa retiniana y la iridociclitis son menos frecuentes (AEMPS, s. f.). Se describen también casos de conjuntivitis, ojo seco y alteraciones palpebrales (verruga vulgar, queratoacantomas y carcinomas de células escamosas). Además, se relaciona el edema macular, cistoide o no, con vemurafenib (Liu et al., 2018).

- b. **Dabrafenib.** Mismo mecanismo de acción e indicaciones que vemurafenib (Kheir et al., 2014). Se comercializa en comprimidos de 50 y 75 mg (AEMPS, s. f.).

Dabrafenib puede ocasionar de forma poco frecuente, según su ficha técnica, uveítis (AEMPS, s. f.), asociada a fotofobia (Stjepanovic et al., 2016). Combinado con trametinib, puede desencadenar una retinopatía MEK (Tyagi y Santiago, 2018) y uveítis posterior o panuveítis bilateral (Liu et al., 2018). Además, pueden observarse las alteraciones palpebrales que corresponden a vemurafenib (Liu et al., 2018).

- c. **Sorafenib.** Inhibe inespecíficamente el VEGF y la proteína BRAF cuando está de forma inactiva. Está indicado en el tratamiento para la metástasis del carcinoma de células renales, hepatocelular, de células mucosas y para el de células de Merkel (Kheir et al., 2014). Se comercializa en comprimidos de 200 mg (AEMPS, s. f.).

En la ficha técnica de sorafenib no aparecen reacciones adversas oculares. Se describen las mismas alteraciones palpebrales anteriores (Liu et al., 2018).

3. Dirigidos contra el EGFR.

- a. **Erlotinib.** Indicado en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico y cáncer de páncreas. Se comercializa en comprimidos de 25, 100 y 150 mg (AEMPS, s. f.).

En la ficha técnica del fármaco se incluyen, como muy raros: perforación corneal, ulceración corneal y uveítis (AEMPS, s. f.). Los más frecuentes son la conjuntivitis, entropión, ectropión y tricomelia (Stjepanovic et al., 2016). Además, se observa queratitis infecciosa y queratoconjuntivitis sicca y

ectropión y erupción periorbitaria bilateral (Agustoni et al., 2014; Liu et al., 2018).

- b. Gefitinib.** Indicado como monoterapia para el cáncer de pulmón no microcítico avanzado o metastásico. Se comercializa en comprimidos de 250 mg (AEMPS, s. f.).

Figuran como frecuentes en su ficha técnica: conjuntivitis, blefaritis y ojo seco leve. Son menos frecuentes la erosión corneal, la cual puede ser reversible y estar asociada a tricomegalia, y la queratitis (AEMPS, s. f.). Se observan también hemianopía, visión borrosa, fotofobia y queratopatía puntiforme (Liu et al., 2018; Renouf et al., 2012; Stjepanovic et al., 2016).

- c. Vandetanib.** Indicado en el cáncer medular de tiroides agresivo. Se comercializa como comprimidos en 100 y 300 mg (AEMPS, s. f.)

En la ficha técnica figura como EA muy frecuentes: visión borrosa, depósitos corneales y opacidad corneal; son frecuentes: alteración visual, halos, fotofobia, glaucoma, conjuntivitis, sequedad ocular y queratopatía; son poco frecuentes: catarata y trastornos acomodativos (AEMPS, s. f.). Se incluye la córnea verticillata (Liu et al., 2018).

- 4. Imatinib.** Inhibe el gen BCR-ABL alterado, presente en la leucemia mieloide crónica y en algunas leucemias linfoblásticas o mieloides agudas. También inhibe al c-kit (receptor de células madre), a la arginina y al derivado del factor de crecimiento plaquetario asociado a la proteína quinasa. Así, está indicado en estas situaciones y también para el tumor estromal gastrointestinal, entre otros (Kheir et al., 2014). Comercializado en comprimidos de 100 y 400 mg (AEMPS, s. f.).

Este fármaco es el más tóxico de los inhibidores de la tirosina quinasa (Liu et al., 2018). En la ficha técnica de este fármaco se indican como EA frecuentes: edema palpebral, aumento del lagrimeo, hemorragia conjuntival, conjuntivitis, ojo seco y visión borrosa; son poco frecuentes: irritación ocular, dolor ocular, hemorragia escleral, hemorragia retiniana, blefaritis y edema macular; son raros: catarata, glaucoma y papiloedema; y, por último, de frecuencia desconocida: hemorragia vítrea (AEMPS, s. f.). El ES más común es el edema periorbital, normalmente leve. Se han descrito también casos de epífora. Existen casos raros de neuritis óptica y edema macular cistoide (Liu et al., 2018; Renouf et al., 2012). Son raras las hemorragias retinianas, las cuales aparecen tras los primeros meses de la terapia (Liu et al., 2018).

- 5. Dirigidos contra el VEGFR. Vandetanib, Sorafenib y Sunitinib.** Los dos primeros han sido descritos previamente. **Sunitinib** está indicado en los tumores del estroma

gastrointestinal, en los carcinomas metastásicos de células renales y en los tumores neuroendocrinos pancreáticos. Se comercializa en cápsulas de 12,5, 25 y/o 50 mg. En la ficha técnica figuran como ES frecuentes el edema periorbital y/o palpebral y aumento del lagrimeo (AEMPS, s. f.). Se ha informado casos de desprendimiento de la retina neurosensorial (Renouf et al., 2012).

4.1.2.3. *Antagonistas de estrógenos: moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERM)*

El **tamoxifeno** es un antagonista de los receptores de estrógeno del útero y de la mama e interfiere en los procesos del ADN (Benedí y Gómez, 2006). Está indicado como profilaxis para el cáncer de mama (AEMPS, s. f.; Eisner y Luoh, 2011). Comercializado de forma oral en dosis de 10 y 20 mg (AEMPS, s. f.). La toxicidad ocular poco frecuente que figura en la ficha técnica incluye las cataratas y la retinopatía. Son raros los cambios en la córnea, la neuropatía óptica y la neuritis óptica (AEMPS, s. f.). Se ha asociado también con el edema macular y depósitos retinianos refráctiles y quistes intrarretinianos para la dosis de 20 mg/día (Bommireddy y Carrim, 2016; Liu et al., 2018; Renouf et al., 2012). Se considera, pues, la existencia de cristales de tamoxifeno o maculopatía cristalina a dicha dosis (Srikantia et al., 2010). Cuando el tratamiento dura una media de 806 días, las opacidades retinianas refráctiles tienen una prevalencia del 3,1% (Omoti y Omoti, 2006).

4.1.2.4. *Otros*

1. **Interferones.** Son moléculas que, o bien favorecen la expresión de genes, los cuales son responsables de la síntesis de proteínas, o bien inhiben otros genes. Actúan en el núcleo celular (Benedí y Gómez, 2006). Regula la respuesta inmune, haciendo que tenga actividad antineoplásica (Aranguren y Andonegui, 2012). El interferón que produce más toxicidad ocular es el **interferón α -2 α** (I α -2 α). La toxicidad retiniana es el ES ocular más común: retinopatía isquémica, oclusiones venosas y arteriales retinianas, atrofia del nervio óptico y escasa perfusión. Además, está relacionado con la aparición de tricomelia (Liu et al., 2018), alopecia e hipertriosis (Omoti y Omoti, 2006). También se informa de queratopatía superficial punteada y conjuntivitis folicular (Arruda Viani y Issa de Fendi, 2017). Un estudio (Shah et al., 2012) realizado en 20 pacientes con NESO demostró que el I α -2 α administrado de forma tópica, concretamente a 1 millón-IU/mL 4 veces/día durante 11 meses, puede inducir hiperemia conjuntival (10%), hipertrofia folicular (10%), conjuntivitis papilar gigante (5%), irritación (5%), alteraciones del epitelio corneal (5%) y sensación de cuerpo extraño (5%).

2. Bifosfonatos. Interfieren en la reabsorción ósea, por lo que se usa en el cáncer de hueso osteoclástico, metástasis de hueso y mieloma múltiple, entre otros (Kheir et al., 2014). Producen conjuntivitis, uveítis, escleritis, epiescleritis, queratitis e inflamación orbitaria (Eisner y Luoh, 2011; Kheir et al., 2014). Además, se han notificado casos de edema palpebral y periorbital y neuritis óptica (Renouf et al., 2012). Por último, parece ser que interfiere en la aparición de pequeñas hemorragias retinianas (Eisner y Luoh, 2011).

4.2. TRATAMIENTOS LOCALES: RADIOTERAPIA

Solo se producen ES oculares cuando la irradiación tiene lugar en el cáncer de cabeza y cuello, entre el que se incluye el cáncer intraocular (retinoblastomas, melanomas y linfomas intraoculares primarios).

Los EA pueden ser transitorios o permanentes y, en función de su aparición, agudas (tempranas) o crónicas (tardías) (González García et al., 2016). Pueden aparecer, de forma tardía, entropión y ectropión. También puede desarrollarse una disfunción de las glándulas lagrimales y, como consecuencia, desencadenarse una queratitis sicca. Para contrarrestar dicha queratitis se puede observar epífora, aunque también puede ser debida a una fibrosis u obstrucción del conducto lagrimal, o a cataratas. Son menos frecuentes la retinopatía y la neuropatía óptica, además de las afecciones conjuntivales (metaplasia escamosa de la conjuntiva tarsal con su queratinización, atrofia y/o necrosis de la conjuntiva bulbar sometida a radiación y, por último, cambios histológicos de los vasos sanguíneos conjuntivales) (González García et al., 2016; Montero et al., 2005). En un caso clínico (Hong y Chang, 2009) realizado a una paciente con una metástasis cerebral, sometida a radioterapia y quimioterapia simultáneamente, se desarrolla una retinopatía en el ojo contralateral al ojo más cercano a la irradiación. Recibió una dosis de 3000 cGy/10 fracciones durante 2 semanas en todo el cerebro y después, como refuerzo, braquiterapia de 1200 cGy. En otro caso clínico (González García et al., 2016) realizado en una paciente con carcinoma epidermoide y antecedentes tumorales conjuntivales, que fue tratada con radioterapia superficial adyuvante a 30 dosis de 200 cGy/sesión, se observa a los 3 años de finalización de tratamiento una catarata subcapsular posterior. Tras la intervención quirúrgica para la catarata, se observan telangiectasia con aneurismas múltiples en los vasos sanguíneos conjuntivales, pannus corneal, atrofia sectorial del iris y pseudofaquia con dispersión de pigmentos pre y retrolentales.

La radioterapia externa puede producir, además de los ES comentados anteriormente, desprendimientos de retina, asimetrías faciales y recidivas del cáncer o la aparición de

cánceres secundarios (Espejo et al., 2010). Con respecto a la aparición de cataratas, son suficientes dosis de 2 Gy o 44-55 Gy fraccionadas. Su desarrollo es dependiente de dosis, pero suele observarse cuando se alcanzan radiaciones de 36 Gy o más, a los 2 o 5 años tras finalizar el tratamiento. El cristalino es resistente en radioterapia fraccionadas de hasta 10 a 12 Gy (González García et al., 2016).

La braquiterapia más utilizada consiste en la inserción de placas de yodo-125 (I-125) o de rutenio-106 (Ru-106) para el tratamiento del retinoblastoma, melanoma uveal y melanoma de iris o iridociliar (Asencio et al., 2010; Pe'er, 2012). La neuropatía óptica por radiación y la trombosis venosa de la rama oftálmica temporal superior se han observado con el uso de placas de braquiterapia de Ru-106 para el tratamiento del melanoma de coroides. La pérdida de visión sintomática puede aparecer entre los 10 y 20 meses tras la finalización de la radioterapia, aunque puede extenderse desde los 3 meses a 9 años. Normalmente se desarrolla cuando se alcanzan dosis acumulativa superior a 50 Gy, o bien a una sola dosis de 10 Gy o más (Rivero et al., 2015). También se han notificado, como EA del Ru-106, cataratas, retinopatía óptica por radiación, hemorragia vítrea y neovascularización del iris (rubeosis iridis) que puede desencadenar en un glaucoma neovascular. Además de estos EA, se incluye la fusión escleral y desórdenes de la motilidad ocular, estando este último asociado a la cirugía de la implantación de la placa radiactiva. Cuando se usa en el tratamiento del melanoma de iris o iridociliar se pueden identificar, además de las cataratas (muy comunes en esta situación) erosiones corneales y opacidades corneales periféricas. También se incluye la uveítis anterior cuando se irradia el segmento anterior (Pe'er, 2012).

Un estudio (Milgrom et al., 2016) realizado sobre 11 pacientes diagnosticados de linfoma intraocular primario fueron tratados de quimioterapia y radioterapia. Las reacciones adversas que fueron observadas tras radioterapia bilateral y una vez completadas 2 semanas del último ciclo de metrotexato fueron, a una dosis media de 21.6 Gy: dermatitis periorcular en todos los pacientes y conjuntivitis (82%). Después de haber completado la radioterapia, se informó de queratopatía (45%) en unas 5 semanas aproximadamente, xeroftalmía y ojo seco (64%) a las 2 semanas, cataratas, retinopatía tardía (2 pacientes) y afectación del NO (1 paciente).

4.3. MEDIDAS SANITARIAS PARA LOS SÍNTOMAS

Se debe derivar inmediatamente al paciente al especialista y, hasta que sea atendido, se pueden recomendar medidas para el alivio sintomático de las complicaciones oculares para mejorar la calidad de vida del paciente. Por ejemplo, lágrimas artificiales para problemas del segmento anterior (escleritis, conjuntivitis, queratitis, hiperemia), para casos de triquiasis y

tricomegalia que puedan afectar a la córnea, para aliviar la fotofobia y epífora y/o para cambios cicatriciales en los párpados. En casos de tricomegalia, es eficaz que los pacientes se recorten sus pestañas. La higiene palpebral (champú para bebés, agua tibia, compresas templadas) u omega-3 sistémico se puede recomendar en la blefaritis y/o chalazión. Para el edema periorbital se puede aconsejar el uso de compresas tibias y una dieta baja en sodio, reducir la toma de líquidos y elevación de la cabeza mientras se duerme (Agustoni et al., 2014; Davis, 2016; Liu et al., 2018).

5. DISCUSIÓN

Muchas patologías oculares pueden ser ocasionadas por diversos fármacos o terapias destinadas a la curación de varias enfermedades. Se ha expuesto, por lo tanto, una relación fármaco-EA en el sistema visual, basada en la combinación de la información en el CIMA y en la literatura, que sirva como guía clínica para los profesionales sanitarios. En el anexo I se adjunta un esquema del ojo humano con las estructuras que se ven afectadas por los diferentes grupos farmacológicos, según la clasificación anterior (ilustración 1). Debido a que los ES de la radioterapia no se han concretado de forma muy específica, ya que dependen del área irradiada, no se incluyen las reacciones adversas de dicha estrategia terapéutica en el esquema.

La frecuencia de aparición de las reacciones adversas de las distintas terapias no aparece en la literatura de una forma concreta, siendo clasificada en muy frecuentes, frecuentes, raras o muy raras, o en comunes y raras. Esto dificulta el análisis de los EA obtenidos en los resultados. Por lo tanto, se puede abrir una nueva línea de investigación que estudie más detalladamente este aspecto.

Los ES mencionados anteriormente aparecen en las fichas técnicas de cada tratamiento, los cuales concuerdan con los informados en la literatura bibliográfica. A pesar de ello, hay algunas discrepancias, por ejemplo, con el fármaco erlotinib. Según el CIMA, la conjuntivitis y los cambios palpebrales (entropión, ectropión y tricomegalia) son reacciones adversas poco frecuentes y, sin embargo, Stjepanovic afirma que son las complicaciones más frecuentes (Stjepanovic et al., 2016).

El método de administración de la terapia es un factor importante en la aparición de EA. Un ejemplo de esto es el melfalán, en cuya ficha técnica no se mencionan toxicidades oculares, ya que no figura en el CIMA como que puede administrarse de forma intravítrea. No obstante, hay evidencias de que, instilado según esta última técnica, sí produce complicaciones en el sistema visual cuando se usa en el tratamiento del retinoblastoma (Francis et al., 2015).

Siguiendo con el melfalán, hay controversias entre autores, ya que mientras en un estudio (Shields et al., 2014) se indica que este fármaco no produce ptisis bulbi, otro estudio (Wang et al., 2018) afirma su desarrollo.

Además del método de administración, es importante la dosis utilizada tanto en quimioterapia como en radioterapia. Se ha demostrado que docetaxel induce una mayor probabilidad de desarrollar epífora cuando éste es administrado de forma semanal (Kheir et al., 2014; Liu et al., 2018), al igual que el carboplatino no afecta al ojo cuando se usa a las dosis correspondientes para el tratamiento del cáncer de mama en estadio temprano (Eisner y Luoh, 2011).

Algunos autores afirman que el interferón es muy poco tóxico (Aranguren y Andonegui, 2012). Un estudio (Arruda Viani y Issa de Fendi, 2017) en el que se compara la eficacia del 5-FU, de la MMC y del I α -2 α para el tratamiento de la NESO, concluye que el interferón es el mejor en cuanto toxicidad ocular, afirmando que es un fármaco con una mínima toxicidad para el sistema visual. Este último estudio y otro realizado por Shah et al. (Shah et al., 2012) apoyan la afirmación realizada anteriormente por Aranguren y Andonegui. Además, en la ilustración 1 se puede observar que dicho fármaco no aparece en numerosas estructuras, por lo que coincide con las afirmaciones expuestas anteriormente. Cuando se trata de la afectación de la retina, hay autores que aseguran que el compuesto de platino que más afecta a esta estructura es el cisplatino (Liu et al., 2018) y, según los resultados obtenidos de la bibliografía, comparando con el resto de fármacos, se concluye que este derivado del platino es el que tiene mayor toxicidad retiniana de todos.

El fármaco bevacizumab (anti-VEGF) se utiliza para el tratamiento de la retinopatía inducida por la radiación. En algunos casos se ha reportado que, al contrario de producir el efecto deseado, aumenta el tamaño del tumor sobre el que se usa. Se puede afirmar que algunos anti-VEGF usados en pacientes con melanoma uveal favorecen la carcinogénesis y la metástasis (el Filali et al., 2012; Francis et al., 2017). En el tratamiento del retinoblastoma mediante quimioterapia sistémica, el Dr. Espejo et al. afirma que no se dan EA en el sistema visual, aunque sí aparecen cuando la administración es local o intraarterial (Espejo et al., 2010).

En radioterapia, la catarata suele aparecer a dosis de 36 Gy o superior tras 2-5 de finalizar la quimioterapia, pero hay controversia entre autores sobre el tiempo de aparición (González García et al., 2016). Merriam establece que la dosis máxima de seguridad para no desarrollar una retinopatía es de 35 Gy, aunque puede darse a dosis menores (Hong y Chang, 2009). No obstante, otros autores aumentan dicha dosis máxima hasta los 45 Gy (Milgrom et al., 2016).

La radioterapia concomitante con quimioterapia puede hacer que la toxicidad se vea aumentada. Así, la combinación de la irradiación con la administración de fármacos EGFR, tales como el cetuximab, parece potenciar la toxicidad cutánea asociada a la irradiación (Rodríguez y Ascaso, 2019). Hong y Chang, en su caso clínico, llegan a la misma conclusión en lo referente a que la toxicidad ocular puede verse potenciada con la combinación de ambas estrategias terapéuticas (Hong y Chang, 2009). En lo referente a la braquiterapia, el Ru-106 se usa al igual que el I-125, con la diferencia de que el primero cuenta con la ventaja de ser menos tóxico por su limitada profundidad de incidencia de los rayos en el tumor. Así, el Ru-106 permite mantener, en mayor medida que el I-125, la visión y no afecta normalmente a las estructuras periorbitales sanas (Pe'er, 2012).

De forma global, se deduce de los resultados que los alquilantes son los que más ES producen. Los EGFR son aquellos que más afectan al segmento anterior del ojo y a los párpados. El imatinib es el que afecta a un mayor número de estructuras oculares diferentes, pero es el cisplatino el que más afecta a la retina. Con respecto al el cristalino, mi expectativa era que se iba a verse muy afectado por la quimioterapia, pero analizando la información quién más afecta a esta estructura es la radioterapia.

La dificultad de este trabajo ha consistido en la imprecisa clasificación de los fármacos quimioterápicos en la literatura. Así, he tenido que hacer una clasificación propia, combinando toda la información recogida de la literatura. Otra limitación ha sido la imposibilidad de acceder a artículos que hubiesen aportado valiosa información a esta revisión bibliográfica.

6. CONCLUSIÓN

1. El tratamiento contra el cáncer produce numerosas afecciones sobre el sistema visual que los profesionales sanitarios, entre ellos los optometristas, deben conocer, lo que conlleva impulsar la comunicación o relación entre oncólogo-oftalmólogo-optometrista.
2. Los agentes alquilantes son los que más afectan al sistema visual.
3. Imatinib es el fármaco antitumoral que afecta a más estructuras oculares, y el cisplatino es el fármaco de mayor toxicidad retiniana.
4. La radioterapia puede afectar a cualquier estructura ocular. Varía en función de la zona irradiada.
5. A falta de publicaciones al respecto, convendrían realizar estudios clínicos que pudiesen concretar la extensión de los efectos secundarios de los tratamientos antitumorales y sus respectivas frecuencias de aparición.

6. El conocimiento de los efectos secundarios oculares de las terapias antineoplásicas, por parte de los optometristas, puede favorecer la salud visual y calidad de vida del paciente oncológico, siendo un filtro más para la detección de complicaciones a dicho nivel, pudiendo remitir al especialista sanitario correspondiente al paciente.
7. El conocimiento, atención especial y seguimiento optométrico a pacientes oncológicos en tratamiento quimio y radioterápico, podría favorecer la detección de posibles efectos secundarios de dichas terapias, pudiendo ser interesante estudios clínicos a dicho nivel.

7. BIBLIOGRAFÍA

AEMPS. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS s.f. <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> (accedido 20 de septiembre de 2005).

Agustoni F, Platania M, Vitali M, Zilembo N, Haspinger E, Sinno V, et al. Emerging toxicities in the treatment of non-small cell lung cancer : Ocular disorders. *Cancer Treat Rev* 2014;40:197-203. doi:10.1016/j.ctrv.2013.05.005.

Aranguren M, Andonegui J. Interferón alfa-2b tópico como primera opción en las neoplasias intraepiteliales corneocconjuntivales. *An Sist Sanit Navar* 2012;35:137-41.

Arruda Viani G, Issa de Fendi L. Adjuvant treatment or primary topical monotherapy for ocular surface squamous neoplasia : a systematic review. *Arq Bras Oftalmol* 2017;80:131-6. doi:10.5935/0004-2749.20170032.

Asencio M, Valverde S, Abelairas J, Rodríguez I, Corredoira E. Braquiterapia 2010. https://www.researchgate.net/publication/274079336_Braquiterapia (accedido 3 de junio de 2019).

Benedí J, Gómez del Río MÁ. Fármacos antineoplásicos (I). *Farm Prof* 2006;20:60-4.

Benedí J, Gómez MÁ. Fármacos antineoplásicos (y II). *Farm Prof* 2006;20:42-6.

Bommireddy T, Carrim ZI. To stop or not ? Tamoxifen therapy for secondary prevention of breast cancer in a patient with ocular toxicity. vol. 1. 2016. doi:10.1136/bcr-2015-213431.

Brennan RC, Qaddoumi I, Mao S, Wu J, Billups CA, Stewart CF, et al. Ocular Salvage and Vision Preservation Using a Topotecan- Based Regimen for Advanced Intraocular Retinoblastoma. *J Clin Oncol* 2017;35:72-7. doi:10.1200/JCO.2016.69.2996.

Davis ME. Ocular Toxicity of Tyrosine Kinase Inhibitors. *Oncol Nurs Forum* 2016;43:235-43. doi:10.1188/16.ONF.235-243.Ocular.

Dawson Y. Cáncer. En: Horton-Szar D, editor. Lo Esenc. en Farmacol. 3ª ed., Elsevier; 2011, p. 227-35.

Eisner A, Luoh S. Breast Cancer Medications and Vision : Effects of Treatments for Early-stage Disease. *Curr Eye Res* 2011;36:867-85. doi:10.3109/02713683.2011.594202.

Espejo F, Relimpio I, Fernández-Teijeiro A, Angeles R, Díaz MJ, Coca L, et al. Diagnóstico y clasificación del retinoblastoma. *Acta Estrabológica* 2010;XXXIX:213-68.

el Filali M, van der Velden PA, Luyten GPM, Jager MJ. Anti-Angiogenic Therapy in Uveal Melanoma. *Curr Concepts Uveal Melanoma* 2012;49:117-36.

Francis JH, Kim J, Lin A, Folberg R, Iyer S, Abramson DH. Growth of Uveal Melanoma following Intravitreal Bevacizumab. *Ocul Oncol Pathol* 2017;3:117-21. doi:10.1159/000450859.

Francis JH, Marr BP, Brodie SE, Abramson DH. Anterior Ocular Toxicity of Intravitreal Melphalan for Retinoblastoma. *JAMA Ophthalmol* 2015;133:1459-63. doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.3119.

González García JL, Santos Silva D, Abreu Perdomo FA, Melgares Ramos M de los Á, Valdivia Bregado YT. Complicaciones tardías de la radioterapia ocular. vol. 29. 2016.

Guillén Ponce C, Molina Garrido MJ. Qué es, cómo funciona y tipos de quimioterapia 2015. <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/que-es-como-funciona-y-tipos-de-quimioterapia?start=2> (accedido 7 de abril de 2019).

Hong KH, Chang SD. A Case of Radiation Retinopathy of Left Eye After Radiation Therapy of Right Brain Metastasis. *Korean J Ophthalmol* 2009;23:114. doi:10.3341/kjo.2009.23.2.114.

Johnson DB, Saranga-Perry V, Lavin PJM, Burnette WB, Clark SW, Uskavitch DR, et al. Myasthenia Gravis Induced by Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33:122-4. doi:10.1200/JCO.2013.51.1683.

Kheir WJ, Sniegowski MC, El-sawy T, Li A, Esmali B. Ophthalmic complications of targeted cancer therapy and recently recognized ophthalmic complications of traditional chemotherapy. *Surv Ophthalmol* 2014;59:493-502. doi:10.1016/j.survophthal.2014.02.004.

Kwan ASL, Sahu A, Palexes G. Retinal Ischemia With Neovascularization in Cisplatin Related Retinal Toxicity. *Am J Ophthalmol* 2006;141:196-7. doi:10.1016/j.ajo.2005.07.046.

Liu CY, Francis JH, Pulido JS, Abramson DH. Ocular side effects of systemically administered chemotherapy 2018. <https://www.uptodate.com/contents/ocular-side-effects-of-systemically-administered-chemotherapy#H27978392> (accedido 5 de marzo de 2019).

Milgrom SA, Cheah CY, Pinnix CC, Smith GL, Dabaja BS, Horace P, et al. Acute and late toxicity of bilateral orbital irradiation in the management of primary intraocular lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2016;57:2612-8. doi:10.3109/10428194.2016.1166490.

Montero A, Hervás A, Morera R, Sancho S, Córdoba S, Corona JA, et al. Control de síntomas crónicos . Efectos secundarios del tratamiento con Radioterapia y Quimioterapia. *Oncol* 2005;28:147-56.

NCI. NCI: Instituto Nacional del Cáncer s. f. <https://www.cancer.gov/espanol> (accedido 1 de febrero de 2019).

Omoti AE, Omoti CE. Toxicidad ocular de la quimioterapia sistémica anticancerosa. 2006;4:55-9.

OMS. Cáncer 2018. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (accedido 7 de abril de 2019).

Pe'er J. Ruthenium-106 Brachytherapy. *Curr Concepts Uveal Melanoma* 2012;49:27-40.

Raizman MB, Hamrah P, Holland EJ, Kim T, Mah FS, Rapuano CJ, et al. Drug-induced corneal epithelial changes. *Surv Ophthalmol* 2016;62:286-301. doi:10.1016/j.survophthal.2016.11.008.

Renouf DJ, Velazquez-martin JP, Simpson R, Siu LL, Bedard PL. Ocular Toxicity of Targeted Therapies. *J Clin Oncol* 2012;30:3277-86. doi:10.1200/JCO.2011.41.5851.

Rivero V, Aparicion MJ, Suárez M. Neuropatía óptica por radiación : Tratamiento combinado con corticoides y anti-VEGF . vol. 14. 2015.

Rodríguez NA, Ascaso FJ. Trichomegaly and Poliosis of the Eyelashes During Cetuximab Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2019;29:532-3. doi:10.1200/JCO.2011.34.6858.

Sausville EA, Longo DL. Presentación del cáncer. Harrison. Principios Med. Interna. 19ª ed., McGraw-Hill; 2015.

SEOM. Las cifras del cáncer en España 2018. <https://seom.org/dmccancer/wp-content/uploads/2019/Informe-SEOM-cifras-cancer-2019.pdf> (accedido 7 de abril de 2019).

Shah SU, Kaliki S, Kim J, Lally SE, Shields JA, Shields CL. Topical Interferon Alfa-2b for Management of Ocular Surface Squamous Neoplasia in 23 Cases. *Arch Ophthalmol* 2012;130:159-64.

Shields CL, Manjandavida FP, Arepalli S, Kaliki S, Lally SE, Shields JA. Intravitreal melphalan for persistent or recurrent retinoblastoma vitreous seeds: Preliminary results. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:319-25. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.7666.

Srikantia N, Mukesh S, Krishnaswamy M. Crystalline maculopathy : A rare complication of tamoxifen therapy. *J Can Res Ther* 2010;6:313-5.

Stjepanovic N, Velazquez-Martin JP, Bedard P. Ocular toxicities of MEK inhibitors and other targeted therapies. *Ann Oncol* 2016;27:998-1005. doi:10.1093/annonc/mdw100.

Tyagi P, Santiago C. New features in MEK retinopathy. *BMC Ophthalmol* 2018;18:53-8. doi:10.1186/s12886-018-0861-8.

Valeshabad AK, Mieler WF, Setlur V, Thomas M, Shahidi M. Posterior Segment Toxicity Following Gemcitabine and Docetaxel Chemotherapy. *Optom Vis Sci J* 2016;92:1-3. doi:10.1097/OPX.0000000000000571.

Wang L, Han M, Zhao J, Wu C, Wang Z, Li J, et al. Intra-arterial chemotherapy for unilateral advanced intraocular retinoblastoma. vol. 97. 2018. doi:10.1097/MD.00000000000012676.

Weber ML, Liang MC, Flaherty KT, Heier JS. Subretinal fluid associated with MEK inhibitor use in the treatment of systemic cancer. *JAMA Ophthalmol* 2016;134:855-62. doi:10.1001/jamaophthalmol.2016.0090.

ANEXO I

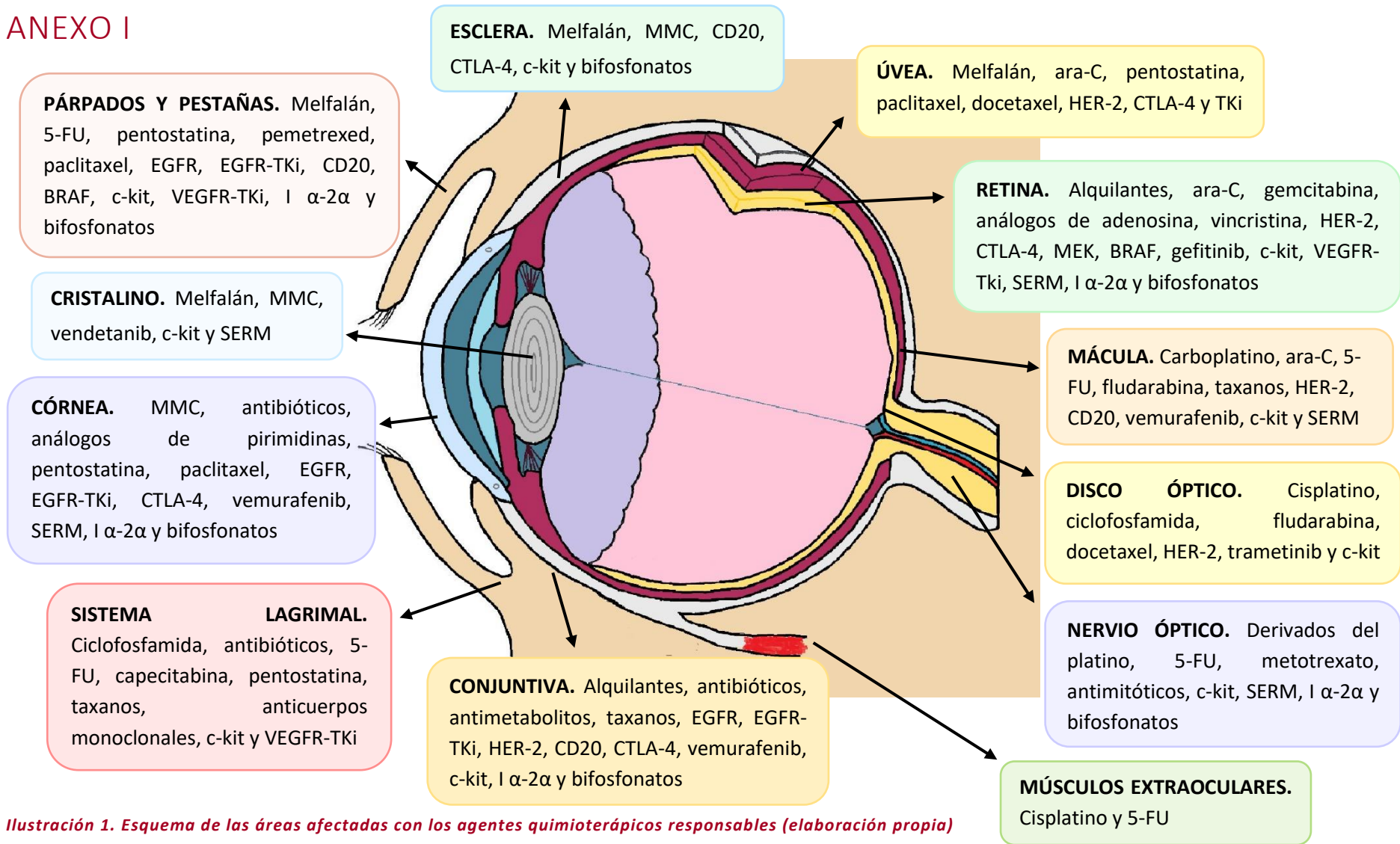


Ilustración 1. Esquema de las áreas afectadas con los agentes quimioterápicos responsables (elaboración propia)