

CAPÍTULO

6.6

Eventos adversos oculares secundarios a terapia oncológica dirigida

David J. Galarreta Mira, Ester Carreño Salas

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de las nuevas terapias oncológicas ha entrado en una nueva era con el desarrollo de terapias dirigidas que inhiben múltiples vías responsables del crecimiento y supervivencia de las células tumorales, suponiendo una revolución y una mejora en la supervivencia de muchas neoplasias previamente refractarias. Las toxicidades son menores que las de la terapia citotóxica convencional, sin embargo, estos tratamientos conllevan la aparición de nuevos efectos adversos oftalmológicos característicos, que el especialista ha de reconocer

y aprender a tratar (fig. 1). En la mayor parte de los casos no es necesaria la interrupción del tratamiento antitumoral, pero es cada vez más importante aprender a valorar con el oncólogo y/o especialista las circunstancias vitales y el riesgo-beneficio de la terapia.

Esta revisión tiene como objetivo resumir los efectos adversos oftálmicos de los agentes anticancerígenos dirigidos más empleados y describir brevemente su tratamiento. Dada la extensión limitada de este capítulo nos centraremos en las terapias oncológicas dirigidas, excluyendo las terapias celulares.

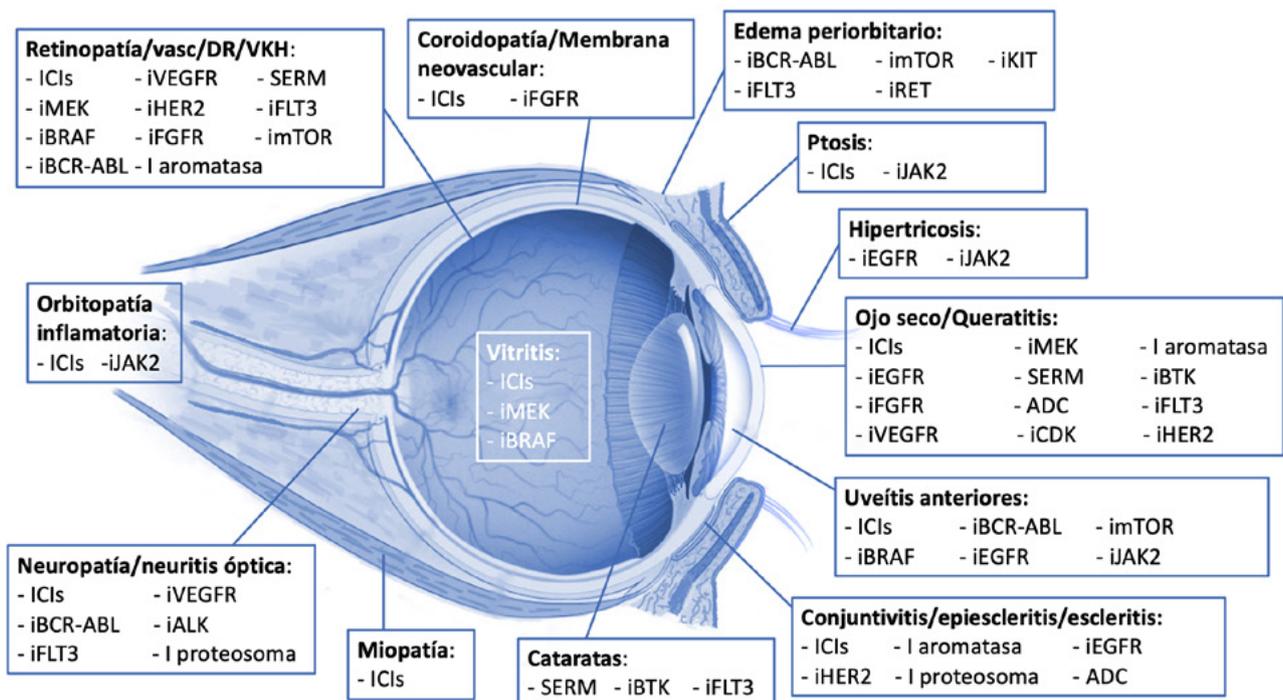


Fig. 1: Esquema del globo ocular y anexos con la localización de los eventos adversos de la terapia oncológica dirigida. La descripción de los acrónimos de cada uno de los fármacos se encuentra en el texto.

INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA QUINASA QUINASA ACTIVADA POR MITÓGENO (IMEK)

La proteína quinasa quinasa activada por mitógeno (MAP2K, MEK, o MAPKK) es una enzima quinasa que fosforila la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK), involucrada en el crecimiento, proliferación y supervivencia celular. Se estima que mutaciones en esta vía están involucradas hasta en el 30% de los cánceres humanos. Actualmente existen 4 iMEK aprobados: *trametinib*, *cobimetinib*, *selumetinib* y *binimetinib*.

Estos fármacos están asociados a dos efectos adversos oculares bien conocidos. El primero, la retinopatía asociada a iMEK, es dependiente de la dosis acumulada, caracterizado por la aparición de desprendimientos de retina (DR) serosos bilaterales, multifocales, relativamente simétricos que afectan sobre todo al polo posterior sin desprendimiento del epitelio pigmentario asociado (1). La incidencia de esta complicación varía entre menos del 1-2% con *trametinib* hasta el 62% para *binime-*

tinib (1). La incidencia variable se debe a la heterogeneidad en su descripción, diagnóstico y comunicación, dosis de administración y si se realizó o no despistaje de pacientes asintomáticos. Esta complicación es generalmente benigna, asintomática y autolimitada, por lo que la monitorización cercana suele ser suficiente. En pacientes sintomáticos puede considerarse una bajada de dosis que suele resolver el cuadro (2). El segundo, las oclusiones venosas retinianas, tiene una incidencia entre el 0,2 y el 1% y requiere la suspensión permanente del tratamiento de acuerdo con las guías (fig. 2). Complicaciones menos frecuentes son las uveítis de todas las localizaciones, anterior, intermedia, posterior o panuveítis. En particular, se han descrito casos de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH), especialmente frecuente en combinación con *dabrafenib* (3). El tratamiento se basa en la terapia anti-inflamatoria específica, aunque la suspensión del tratamiento debe ser consensuada entre oftalmología y oncología de manera individualizada.



Fig. 2: Oclusión vena central de la retina por *Trametinib*. Angiografía fluoresceínica de campo ultra-amplio del ojo izquierdo de un paciente con oclusión venosa retiniana por *Trametinib*. La imagen muestra rezume a nivel del nervio óptico y macular con importante isquemia en periferia en los 360°.

INHIBIDORES DEL PROTO-ONCOGEN B-RAF (IBRAF)

Mutaciones en B-RAF se han involucrado en la patogénesis del 50% de los melanomas cutáneos. Actualmente hay 3 iBRAF aprobados: *vemurafenib*, *dabrafenib*, y *encorafenib*. Se estima que *vemurafenib* en monoterapia tiene una tasa del 22% de eventos adversos oculares (4). La uveítis fue el más frecuente, ocurriendo en un 4% de los pacientes (4), dentro de éstos se incluyeron casos severos de panuveítis, VKH, vasculitis retinianas isquémicas o coroiditis multifocal (3,5). El tratamiento se basa en la terapia anti-inflamatoria específica y la suspensión del tratamiento debe ser consensuada entre oftalmología y oncología de manera individualizada.

Los iBRAF se asocian a toxicidad cutánea significativa, que puede afectar también a la piel de los párpados y área periocular (6). El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o la necrólisis epidérmica tóxica (NET) también están descritos y requieren la suspensión del fármaco (7).

MODULADORES SELECTIVOS DEL RECEPTOR DE ESTRÓGENOS (SERM)

Aproximadamente el 75% de los cánceres de mama tienen receptores de estrógenos positivos. Entre los SERM se incluyen el *tamoxifeno*, *raloxifeno* y *toremifeno*.

La queratopatía asociada a *tamoxifeno* presenta opacidades corneales superficiales, en la zona central o inferior, bilaterales, blanquecinas, en forma de remolino (8). Su prevalencia oscila entre el 2 y el 10% (8), y al ser casi siempre asintomática no suele requerir suspender el tratamiento. Solo si afecta a la visión se puede suspender el tratamiento al ser reversible (8).

La retinopatía cristalina presenta depósitos de cristales blancos, pequeños, refringentes en la retina interna. Típicamente están en polo posterior, pero puede encontrarse en cualquier zona de la retina. Es típicamente bilateral y puede asociarse a edema macular (8). Su prevalencia se estima entre el 0,9 y el 12% (8). En los casos sintomáticos se puede considerar la suspensión del tratamiento de manera individualizada.

Consistente con el aumento del riesgo tromboembólico el *tamoxifeno* también puede produ-

cir oclusiones venosas retinianas (9). Las cataratas subcapsulares posteriores pueden aparecer hasta en un 23% de los casos (10).

INHIBIDORES DE LA AROMATASA

Los inhibidores de la aromatasa, al reducir los niveles de estrógenos, son una alternativa como tratamiento coadyuvante de los cánceres de mama positivos a receptores de estrógenos en mujeres postmenopáusicas. Los fármacos aprobados actualmente son el *anastrozol*, *letrozol* y *exemestano*.

Su complicación ocular más frecuente (35%) es el ojo seco y la disfunción de las glándulas de Meibomio (11). La aparición de cataratas también se ha relacionado con la toma de *anastrozol* (6%) y *letrozol* (2%)(12). Estos efectos secundarios no suelen requerir la suspensión del tratamiento, sin embargo, en el caso de *anastrozol* se han documentado hemorragias retinianas hasta en un 11% de los casos, y anecdóticamente un caso de oclusión arterial retiniana que requirió la suspensión del tratamiento (13,14).

INHIBIDORES DE BCR-ABL (BREAKPOINT CLUSTER REGION-ABELSON) TIROSIN-QUINASA

Los inhibidores de la Bcr-Abl tirosin-quinasa son fármacos han mejorado notablemente el pronóstico de la leucemia mieloide crónica y tumores del estroma gastrointestinal (GIST). Entre ellos destaca el *imatinib*, aunque ya hay fármacos de segunda o tercera generación como el *nilotinib*, *dasatinib*, *bosutinib*, y *ponatinib* para casos resistentes.

El *imatinib* es el que se asocia con una frecuencia más alta a eventos adversos oculares. El edema periorbitario puede ocurrir desde un 24,2% a 80% de los pacientes tratados. El origen parece ser la inhibición de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), lo que hace acumular líquido intersticial. El tratamiento con dosis bajas de diuréticos suele ser efectivo, siendo excepcional la necesidad de una intervención quirúrgica. También están documentados otros efectos adversos más leves como la epífora, la queratitis o las hemorragias conjuntivales. El edema de papila, el aumento de la presión intraocular, los DR serosos, la maculopatía isquémica y las hemorragias retinianas son más raras, pero obligan a reducciones de dosis o suspensión del fármaco (15).

La frecuencia de edema periorbitario es más baja con fármacos de segunda generación como *nilotinib* (1%) o *dasatanib* (7,4%), o de tercera como el *bosutinib* (2%)(16).

INHIBIDORES DE LA QUINASA JANUS 2 (JAK2)

Las mutaciones en JAK2 producen proliferación de los progenitores de megacariocitos, eritrocitos y granulocitos. Los iJAK2 aprobados son *ruxolitinib*, *tofacitinib*, *baricitinib*, *fedratinib*, y *upadacitinib*. En el caso del *ruxolitinib* se han publicado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva con desenlace fatal a pesar de la retirada del fármaco (17,18). con el que también hay casos de retinitis infecciosas, por toxoplasmosis, citomegalovirus o herpes zoster (19). Existe igualmente un riesgo de uveítis infecciosas para *tofacitinib*, *baricitinib* y *upadacitinib*, especialmente por virus herpes zoster (20,21). Estas complicaciones requieren la retirada del fármaco en la mayoría de las ocasiones. Recientemente, se ha sugerido un aumento del riesgo trombotico en pacientes tratados con iJAK2 en el contexto de artritis reumatoide, pero su efecto real sobre el riesgo tromboembólico aún no está claro (22).

INHIBIDORES FMS-LIKE TIROSIN QUINASA 3 (FLT3)

FLT3 es un receptor en la superficie de las células de leucemia mieloide aguda (LMA), clave en la supervivencia y el crecimiento celular. Los inhibidores de FLT3 de primera generación son *sunitinib*, *sorafenib*, *midostaurina* y *ponatinib* y los de nueva generación son *gilteritinib* y *regorafenib*.

El *sorafenib* se ha asociado especialmente con oclusiones arteriales y venosas de la retina, aunque se han descrito otros efectos adversos como cataratas, edema macular, uveítis, e incluso desgarros y DR (23).

En el caso de *sunitinib* se han descrito casos de neuritis óptica, desgarros y DR (23). Su múltiple mecanismo de acción puede ser la causa de la aparición de los DR serosos (24).

Con la *midostaurina* un 3% de los pacientes pueden desarrollar un edema palpebral que no suele comprometer el tratamiento (16).

El *gilteritinib* puede ocasionar eventos adversos oculares hasta en un cuarto de los casos, como hemorragias retinianas (7,72%), el ojo seco (6,3-9,76%) y visión borrosa (8,13%)(16).

El *regorafenib* es un inhibidor multi-quinasa. Su uso puede originar una disminución de la agudeza visual (7,8%), y, aunque es excepcional (<1%), existen casos de SJS y NET que requieren su suspensión inmediata (16).

INHIBIDORES DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DE FIBROBLASTOS (FGFR)

Estos fármacos se emplean para tratar el cáncer con mutaciones en FGFR. Entre ellos, el *erdafitinib* puede requerir suspensiones permanentes (6%) o temporales (17%) por eventos adversos oculares (25), generalmente causadas por la aparición de una coroidopatía serosa central (21%)(26). Los efectos secundarios del segmento anterior incluyen tricomegalia de las pestañas, ojos secos y lesiones epiteliales recurrentes, que no suelen necesitar el cese del tratamiento, pero si obligatoria la terapia profiláctica con lubricantes. El DR seroso también puede aparecer con otros fármacos como el *pemigatinib*. Las revisiones han de ser mensuales durante el tratamiento (25).

INHIBIDORES DE LA TIROSIN-QUINASA DE BRUTON (BTK)

La BTK es una molécula crítica en la regulación de la supervivencia, proliferación, diferenciación y secreción de los anticuerpos producidos por las células B. Uno de los fármacos más empleados es el *ibrutinib*, que ha presentado efectos adversos leves con cierta frecuencia que no suelen necesitar la suspensión del tratamiento como visión borrosa (10%), ojo seco (6,5%) o hiperemia (6,5%)(27). Sin embargo, también está descrita la oclusión de la rama de la arteria retiniana (3%) que requiere la suspensión del tratamiento (27).

INHIBIDORES DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGFR)

El EGFR juega un papel esencial en las vías celulares involucradas en la proliferación celular, la apop-

tosis, la angiogénesis y la diseminación metastásica, estando hiperexpresado en múltiples cánceres. La inhibición del EGFR puede ser a través de su tirosin-quinasa, como lo hacen el *gefitinib*, *erlotinib*, *brigatinib*, *afatinib*, *osimertinib* y *dacomitinib*, o con la unión directa al receptor con un anticuerpo monoclonal (AcM) como *cetuximab*, *panitumumab* o *necitumumab* (16).

Los efectos adversos oculares aparecen comúnmente, hasta un 30% de los pacientes, ya que es un receptor clave en la superficie ocular, especialmente para la cicatrización corneal, siendo el riesgo dosis dependiente (28). Las conjuntivitis, el ojo seco o las queratitis punctatas son comunes y se suelen controlar sin ser necesaria la suspensión. Existen casos graves de defectos epiteliales que pueden evolucionar a la perforación y consecuentemente a la queratoplastia, pero son excepcionales (28). El uso de lágrimas artificiales al menos cuatro veces al día es recomendable en los pacientes con inhibidores de EGFR (28). El EGFR también se expresa en el folículo piloso de las pestañas y su inhibición conduce a una tricomegalia. *Panitumumab*, *cetuximab*, *afatinib*, *gefitinib* y, de manera muy característica, el *erlotinib* se han asociado a tricomegalia (16).

Otras complicaciones como las uveítis o el edema macular también están descritas, aunque con una baja incidencia, y una característica alteración visual por *brigatinib* que no suele requerir la suspensión de la terapia (16).

INHIBIDORES DE FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO HUMANO 2 (HER2)

El receptor HER2 es un antígeno que se sobreexpresa en tumores y que está presente en un 25% de los cánceres de mama, siendo un factor de mal pronóstico. Los AcM *trastuzumab* y *pertuzumab*, con conocidos efectos adversos oculares, fueron dos de los primeros inhibidores, pero la notable mejoría del pronóstico vital con su uso ha incentivado el desarrollo de nuevos fármacos como el *lepatinib*, *neratinib* y *tucatinib*.

El tratamiento con *trastuzumab* cursa en un 2,5% de los pacientes con una conjuntivitis que no requiere modificaciones del tratamiento (29). Efectos adversos graves como la isquemia macular, las hemorragias retinianas o el edema de papila también están documentados, aunque son excepcionales (16). Las complicaciones corneales como la

queratopatía cristalina infecciosa y las úlceras, suelen responder a los tratamientos tópicos acompañados de un descanso farmacológico (30).

El uso de *pertuzumab* se ha asociado a un aumento del lagrimeo (8-14%)(16).

INHIBIDORES DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR (VEGF)

El VEGF es una molécula implicada en múltiples vías como por ejemplo la angiogénesis tumoral. Hay múltiples inhibidores de receptor VEGF aprobados como los AcM *bevacizumab* o *ramucirumab*, y los agentes multi-dirigidos, que actúan sobre las tirosin-quinazas receptoras de VEGF como el *sorafenib*, *sunitinib*, *vandetanib*, *lenvatinib*, *axitinib*, *cabozantinib* y *pazopanib* desarrollados en busca de un beneficio terapéutico adicional.

Aunque el uso sistémico del *bevacizumab* parece estar asociado con un riesgo mínimo de toxicidad ocular directa, la neuropatía óptica puede aparecer en un 1,2% de los pacientes tratados, lo que implica la suspensión inmediata del fármaco (31).

Vandetanib es un inhibidor de multi-quinasa. Sus efectos en córnea son similares a los de los inhibidores de EGFR, y además, puede presentar una característica córnea verticillata que no suele requerir la suspensión del tratamiento (28). Es recomendable el tratamiento profiláctico con lágrimas artificiales en estos pacientes.

INHIBIDORES DEL PROTEOSOMA

La vía del proteosoma de la ubiquitina es uno de los sistemas de degradación de proteínas más relevante y es esencial en la apoptosis, la supervivencia celular, el ciclo celular, la reparación del ADN o la presentación de antígenos.

Es importante recordar que una disminución de visión asociada a otros síntomas neurológicos obliga a descartar una leucoencefalopatía multifocal progresiva en estos fármacos. Los inhibidores del proteosoma también aumentan el riesgo de herpes zoster, incluyendo la forma ocular. Factores como la edad mayor 65 años, la linfopenia o neutropenia antes del tratamiento, la administración asociada de ciclofosfamida y la ausencia de terapia antiviral preventiva se asocian a mayor riesgo (32), por lo que la profilaxis con antivirales es esencial (33).

El *bortezomib* es el inhibidor de proteosoma más ampliamente utilizado. Su mecanismo de acción proinflamatorio puede inducir en los párpados blefaritis y/o chalaciones, que son el efecto adverso más característico. Aparecen aproximadamente a los 3 meses desde el inicio del tratamiento (34). Debido a ello, son recomendables las normas de higiene palpebral profilácticas. El tratamiento local con antibióticos o corticoides tópicos suele ser suficiente y solo en algunos casos necesitan combinación con tetraciclinas por vía oral. La suspensión del fármaco permite prácticamente duplicar el éxito del tratamiento (34). Los chalaciones pueden incluso persistir varios meses después de cesar el fármaco (35). En el caso de recidivas tras reiniciar el *bortezomib* puede obligar a pasar a otros fármacos como *carfizamib* o *ixazomib*.

INHIBIDORES DE PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIOS (IMMUNE CHECKPOINT) (ICIS)

Los ICIs son AcM dirigidos contra proteínas involucradas en la inhibición del sistema inmune como CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte antigen-4*), PD-1 (*programmed death protein-1*), y PD-L1 (*pro-*

grammed death ligand-1), activando la respuesta inmune contra el cáncer. Existen 7 ICIs aprobados: el anti-CTLA4 *ipilimumab*, los anti-PD-1 *nivolumab*, *pembrolizumab* y *cemiplimab*, y los anti-PD-L1 *atezolizumab*, *avelumab* y *durvalumab*.

Los efectos secundarios están asociados a la estimulación generalizada no-específica del sistema inmune (36). Los graves ocurren entre 1-2,8%, aunque el ojo seco leve es mucho más frecuente (36-38). Pueden producir inflamación a cualquier nivel. En el segmento anterior: ojo seco, conjuntivitis, epiescleritis, escleritis, o queratitis ulcerativa periférica (39-41). Pueden también producir uveítis de cualquier tipo, incluidos casos de VKH (36-38,42) (fig. 3), complicaciones neuro-oftalmológicas como neuritis óptica, incluidos casos asociados a arteritis de células gigantes, o cuadros de miastenia gravis, e inflamación orbitaria, especialmente en forma de miositis orbitaria (43). Es importante conocer la asociación de ésta con la miocarditis y miositis diafragmática que pueden poner en peligro la vida del paciente (44). El tratamiento se basa en la terapia anti-inflamatoria específica, la suspensión del tratamiento debe ser consensuada entre oftalmología y oncología de manera individualizada.

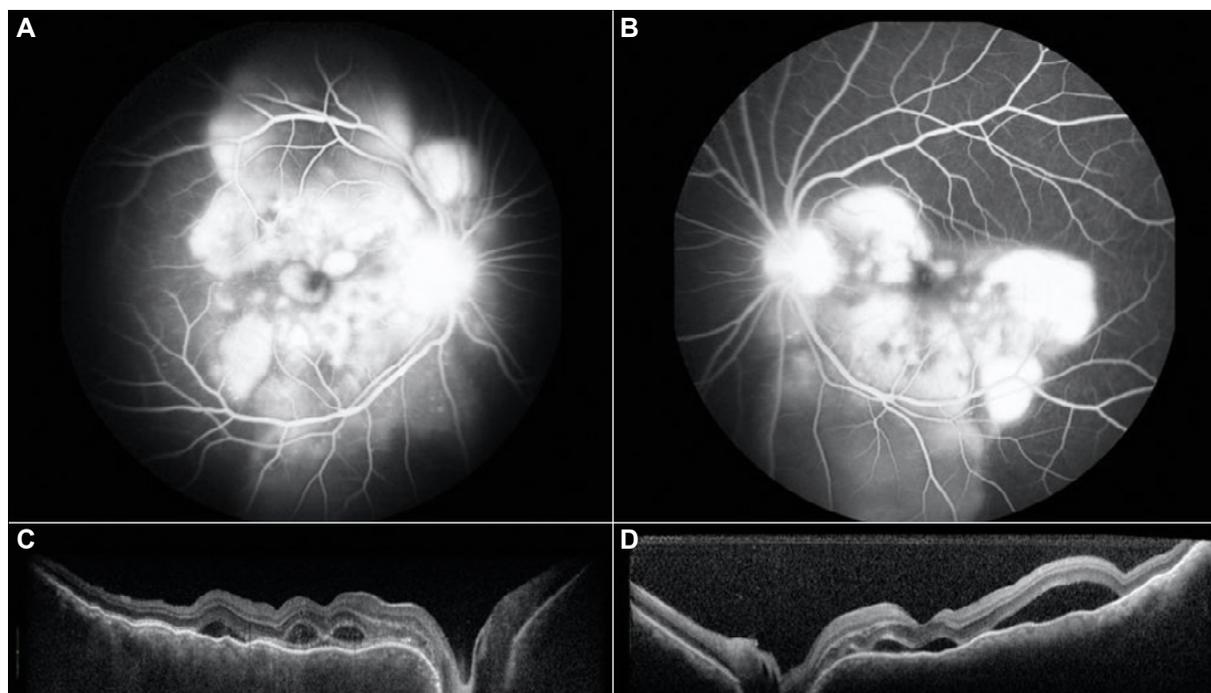


Fig. 3: Síndrome de Vogt Koyanagi Harada por el inhibidor de PD-1 *Pembrolizumab*. Las imágenes **A** y **B** muestran tiempos tardíos de la angiografía fluoresceínica. **A.** Ojo derecho. **B.** Ojo izquierdo con los característicos desprendimientos serosos y rezume de nervio óptico del síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. Las imágenes **C** y **D** muestran el OCT estructural. **C.** Ojo derecho. **D.** Ojo izquierdo con desprendimientos serosos multiloculados y desprendimiento bacilar en el ojo derecho (**C**), además se visualiza el engrosamiento coroideo en ambos ojos con pliegues coroideos.

OTROS ANTICUERPOS MONOCLONALES

El *daratumumab* es un AcM dirigido frente al antígeno CD38. Los efectos adversos oculares del *daratumumab* se suelen relacionar con la infusión, en forma de edema conjuntival, efusiones uveales o incluso glaucomas agudos, aunque su frecuencia es más baja si va acompañado de un corticoide sistémico en la infusión (45). Las efusiones uveales se suelen resolver solas en un plazo de una o dos semanas con la ayuda de un colirio cicloplejico, aunque se recomienda no usar de nuevo el fármaco. En el caso de cursar con un incremento de la presión intraocular necesita tratamiento antiglaucomatoso (45).

ANTICUERPOS CONJUGADOS CON FÁRMACOS CITOTÓXICOS (ADC)

Los ADC aprovechan la especificidad de un AcM para unirse los antígenos diana expresados por las células tumorales y liberar su carga citotóxica. Los fármacos más utilizados dentro de los ADC son los agentes de disrupción de microtúbulos, como los análogos sintéticos de auristatina (MMAE, MMAF), los maitansinoides (DM1, DM4) y los agentes que dañan el ADN, como las duocarmicinas y los inhibidores de la topoisomerasa I (SN3 y camptotecina). Los ADC permiten minimizar la toxicidad a los tejidos normales, consiguiendo unas ventanas terapéuticas más amplias y propiedades farmacocinéticas/farmacodinámicas mejores.

Belantamab mafodotina es un ADC contra el antígeno de maduración de células B conjugado con el agente disruptor microtubular MMAF. Los cambios microquísticos epiteliales (MECs) en la córnea son muy característicos de este fármaco, y de aquellos que tienen a la MMAF como citotóxico (46). Los MECs son lesiones quísticas que típicamente aparecen en córnea desde el limbo con un avance centripeto progresivo (fig. 4). La disminución de la capa nerviosa subbasal suele acompañar a los quistes (47). Los síntomas más característicos son la visión borrosa (51%), ojo seco (37%) y fotofobia (29%)(48).

Los MECs aparecen hasta en un 70% de los pacientes que reciben el tratamiento (48). Los cambios refractivos suelen asociarse debido a la modificación de los espesores epiteliales conforme la



Fig. 4: Microquistes epiteliales en córnea a gran aumento de paciente tratado con *Belantamab mafotidina* por un mieloma múltiple refractario. Los microquistes son fácilmente visualizados en la lámpara de hendidura y se aprecian mejor con retroiluminación iridiana.

toxicidad del fármaco va evolucionando (46). Los MECs son reversibles y desaparecen en el momento que se cesa el tratamiento. Se recomienda el uso de lágrimas artificiales desde la primera infusión de tratamiento (46).

Depatuxizumab mafodotin es un ADC con propiedades de unión específicas para un epítipo único de EGFR humano, conjugado con MMAF. Su toxicidad corneal es muy similar a la del *belantamab*, de hecho, comparten fármaco conjugado, pero sin embargo la molécula objetivo del anticuerpo sí que está expresado en la superficie ocular, lo que podría hacer que tenga dos mecanismos de afectación (49). Las queratitis punteadas son intensas, aunque poco sintomáticas, lo que podría indicar una toxicidad nerviosa. El empleo de lágrimas artificiales es necesario y el cese de tratamiento parece permitir la recuperación sin secuelas (49), aunque ningún tratamiento parece poder prevenir la aparición de la afectación corneal (50).

Enfortumab vedotina es un ADC conjugado con un fármaco inhibidor de microtúbulos dirigido contra la nectina 4. Los efectos adversos oculares son frecuentes, hasta un 46%, siendo los más frecuentes la enfermedad de ojo seco (fig. 5)(23%), la visión borrosa (15%) y el lagrimeo (14%). Es recomendable el uso de lágrimas artificiales mientras dure el tratamiento (51).

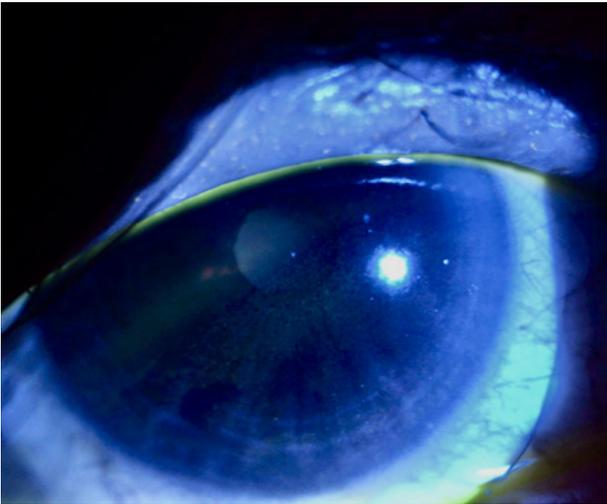


Fig. 5: Epiteliopatía punteada masiva en el contexto de un ojo seco secundario al tratamiento con *Enfortumab vedotina* en un paciente con carcinoma vesical metastásico.

Tisotumab vedotina es un ADC conjugado con fármaco inhibidor de microtúbulos dirigido contra el factor tisular. Los efectos adversos oculares son típicamente de superficie ocular como las conjuntivitis, abrasiones o erosiones corneo-conjuntivales, ojo seco y queratitis, o bien afectando al párpado en forma de blefaritis, meibomitis, entropión, triquiasis, chalazión y disfunción de las glándulas de Meibomio. Se recomienda realizar un examen basal, previo a cada dosis, y según la sintomatología. El tratamiento profiláctico incluye las lágrimas artificiales (51).

Aprovechando la especificidad del *trastuzumab* para el HER2, se ha aprovechado para crear ADC conjugados con fármacos citotóxicos como la *emtansina*, la *duocarmazina* o *deruxtecan*.

Es lógico pensar que los ADC dirigidos a moléculas presentes en la superficie ocular como los receptores EGF presenten algún grado de toxicidad corneal (52). La epiteliopatía quística es muy característica de *trastuzumab emtansina*, con afectación de las capas profundas del epitelio corneal, incremento de la densidad de células dendríticas en capas basales y de predominio periférico. No suele tener significación visual, es reversibles y no es causa normalmente para retirar la terapia (53).

En el caso de *trastuzumab duocarmazina*, los eventos adversos oculares ocurren hasta en un 70% de los pacientes, siendo el ojo seco (31%) y la conjuntivitis (31%) los que más comúnmente aparecen (54).

Trastuzumab deruxtecan, un inhibidor de la topoisomerasa 1, puede presentar ojo seco en un 11% de los pacientes que no ha requerido modificaciones del tratamiento (16).

OTROS FÁRMACOS

Cada vez son más las familias de fármacos dirigidos empleados en el tratamiento del cáncer. Fármacos como los inhibidores de fosfoinositósido 3 quinasa (PI3K), los inhibidores de Poli-ADP-ribosa polimerasa (PARP), los inhibidores de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), los inhibidores de mTOR (Mammalian target of rapamycin), los inhibidores de la quinasa ciclin-dependiente (CDK) o los inhibidores RET (*REarranged during Transfection*), pueden presentar también efectos oculares adversos, generalmente leves, aunque de frecuencia y especificidad menor que los anteriormente comentados (16).

MENSAJES CLAVE A RECORDAR

- Muchos agentes antitumorales de nueva generación tienen efectos adversos oculares que el oftalmólogo debe reconocer.
- La mayor parte de los efectos adversos pueden ser tratados sin la necesidad de suspender el tratamiento antitumoral.
- La relación fluida con el oncólogo y/o especialista que haya indicado el tratamiento antitumoral es esencial para la toma de decisiones conjuntas de la interrupción del tratamiento, ponderando siempre la situación con los riesgos vitales.
- El registro de posibles eventos adversos causados por las nuevas terapias antitumorales es esencial para el conocimiento y descripción de los mismos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mendez-Martinez S, Calvo P, Ruiz-Moreno O, et al. Ocular Adverse Events Associated with Mek Inhibitors. *Retina* 2019; 39(8): 1435-50.
2. de la Cruz-Merino L, Di Guardo L, Grob JJ, et al. Clinical features of serous retinopathy observed with cobimetinib in patients with BRAF-mutated melanoma treated in the randomized coBRIM study. *J Transl Med* 2017; 15(1): 146.
3. Brambati M, Giuffrè C, Marchese A, et al. A case of Vogt-Koyanagi-Harada-like uveitis secondary to dabrafenib/trametinib therapy for advanced melanoma. *Eur J Ophthalmol* 2022; 32(1): NP109-NP13.
4. Choe CH, McArthur GA, Caro I, et al. Ocular toxicity in BRAF mutant cutaneous melanoma patients treated with vemurafenib. *Am J Ophthalmol* 2014; 158(4): 831-7 e2.
5. Guedj M, Queant A, Funck-Brentano E, et al. Uveitis in patients with late-stage cutaneous melanoma treated with vemurafenib. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132(12): 1421-5.
6. Anforth R, Fernandez-Penas P, Long GV. Cutaneous toxicities of RAF inhibitors. *Lancet Oncol* 2013; 14(1): e11-8.
7. Torres-Navarro I, de Unamuno-Bustos B, Botella-Estrada R. Systematic review of BRAF/MEK inhibitors-induced Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCARs). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35(3): 607-14.
8. Dulley P. Ocular adverse reactions to tamoxifen—a review. *Ophthalmic Physiol Opt* 1999; 19 Suppl 1: S2-9.
9. Demirci NS, Erdem GU, Ucgun NI, et al. A rare case: Branch retinal vein occlusion associated with the use of tamoxifen. *J Cancer Res Ther* 2019; 15(3): 722-4.
10. Parkkari M, Paakkala AM, Salminen L, et al. Ocular side-effects in breast cancer patients treated with tamoxifen and toremifene: a randomized follow-up study. *Acta Ophthalmol Scand* 2003; 81(5): 495-9.
11. Agin A, Kocabeyoglu S, Yucel Gencoglu A, et al. The effects of systemic aromatase inhibitors on meibomian glands and corneal structure. *Eye (Lond)* 2022; 36(6): 1185-93.
12. Almafrefji I, Smith C, Peck F. Review of the Literature on Ocular Complications Associated With Aromatase Inhibitor Use. *Cureus* 2021; 13(8): e17565.
13. Eisner A, Falardeau J, Toomey MD, Vetto JT. Retinal hemorrhages in anastrozole users. *Optom Vis Sci* 2008; 85(5): 301-8.
14. Karagoz B, Ayata A, Bilgi O, et al. Hemispherical retinal artery occlusion in a breast cancer patient using anastrozole. *Onkologie* 2009; 32(7): 421-3.
15. Bhatti MT, Salama AKS. Neuro-ophthalmic side effects of molecularly targeted cancer drugs. *Eye (Lond)* 2018; 32(2): 287-301.
16. Fortes BH, Tailor PD, Dalvin LA. Ocular Toxicity of Targeted Anticancer Agents. *Drugs* 2021; 81(7): 771-823.
17. Wathes R, Moule S, Milojkovic D. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with ruxolitinib. *N Engl J Med* 2013; 369(2): 197-8.
18. Ballesta B, Gonzalez H, Martin V, Ballesta JJ. Fatal ruxolitinib-related JC virus meningitis. *J Neurovirol* 2017; 23(5): 783-5.
19. Sadjadian P, Wille K, Griesshammer M. Ruxolitinib-Associated Infections in Polycythemia Vera: Review of the Literature, Clinical Significance, and Recommendations. *Cancers (Basel)* 2020; 12(11).
20. Cugley DR, Darby J, Lim LL. Tofacitinib-associated cytomegalovirus retinitis. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59(9): e35-e7.
21. Winthrop KL, Nash P, Yamaoka K, et al. Incidence and risk factors for herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis receiving upadacitinib: a pooled analysis of six phase III clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2022; 81(2): 206-13.
22. Atzeni F, Popa CD, Nucera V, Nurmohamed MT. Safety of JAK inhibitors: focus on cardiovascular and thromboembolic events. *Expert Rev Clin Immunol* 2022; 18(3): 233-44.
23. Fraunfelder FT, Fraunfelder FW. Oral Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Drugs and Ocular Adverse Events. *J Ocul Pharmacol Ther* 2018; 34(6): 432-5.
24. Wegner A, Khoramnia R. Neurosensory retinal detachment due to sunitinib treatment. *Eye (Lond)* 2011; 25(11): 1517-8.
25. Markham A. Erdafitinib: First Global Approval. *Drugs* 2019; 79(9): 1017-21.
26. Llorca Y, Necchi A, Park SH, et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 381(4): 338-48.
27. Kunkler AL, Binkley EM, Mantopoulos D, et al. Known and novel ocular toxicities of biologics, targeted agents, and traditional chemotherapeutics. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019; 257(8): 1771-81.
28. Hager T, Seitz B. Ocular side effects of biological agents in oncology: what should the clinician be aware of? *Onco Targets Ther* 2013; 7: 69-77.
29. Untch M, Rezaei M, Loibl S, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol* 2010; 28(12): 2024-31.
30. Huillard O, Bakalian S, Levy C, et al. Ocular adverse events of molecularly targeted agents approved in solid tumours: a systematic review. *Eur J Cancer* 2014; 50(3): 638-48.
31. Sherman JH, Aregawi DG, Lai A, et al. Optic neuropathy in patients with glioblastoma receiving bevacizumab. *Neurology* 2009; 73(22): 1924-6.
32. Li G, Zhang QK, Wei XF, et al. [Analysis of Risk Factors of Herpes Zoster in Patients with Multiple Myeloma Treated with Bortezomib]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2020; 28(6): 1972-6.
33. Zheng G, Guan F, Han X, et al. Efficacy of Intermittent, Oral Famciclovir Prophylaxis for Bortezomib-Induced Herpes Zoster in Multiple Myeloma Patients. *Front Oncol* 2022; 12: 843032.
34. Sklar BA, Gervasio KA, Leng S, et al. Management and outcomes of proteasome inhibitor associated chalazia and blepharitis: a case series. *BMC Ophthalmol* 2019; 19(1): 110.
35. Grob SR, Jakobiec FA, Rashid A, Yoon MK. Chalazia associated with bortezomib therapy for multiple myeloma. *Ophthalmology* 2014; 121(9): 1845-7 e3.
36. Dalvin LA, Shields CL, Orloff M, et al. CHECKPOINT INHIBITOR IMMUNE THERAPY: Systemic Indications and Ophthalmic Side Effects. *RETINA* 2018; 38(6): 1063-78.
37. Fortes BH, Liou H, Dalvin LA. Ophthalmic adverse effects of immune checkpoint inhibitors: the Mayo Clinic experience. *Br J Ophthalmol* 2021; 105(9): 1263-71.
38. Abdel-Rahman O, Oweira H, Petrusch U, et al. Immune-related ocular toxicities in solid tumor patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Expert Review of Anticancer Therapy* 2017; 17(4): 387-94.
39. Kim JM, Materin MA, Sznol M, et al. Ophthalmic Immune-Related Adverse Events of Immunotherapy: A Single-Site Case Series. *Ophthalmology* 2019; 126(7): 1058-62.

40. Oh JY. Autoimmune Keratitis after Atezolizumab Treatment. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1468.
41. Bitton K, Michot JM, Barreau E, et al. Prevalence and Clinical Patterns of Ocular Complications Associated With Anti-PD-1/PD-L1 Anticancer Immunotherapy. *Am J Ophthalmol* 2019; 202: 109-17.
42. Sun Mm M.D PD, Levinson RMD, Filipowicz ADO, et al. Uveitis in Patients Treated with CTLA-4 and PD-1 Checkpoint Blockade Inhibition. *Ocul Immunol Inflamm* 2020; 28(2): 217-27.
43. Yu CW, Yau M, Mezey N, et al. Neuro-ophthalmic Complications of Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. *Eye Brain* 2020; 12: 139-67.
44. Touat M, Maisonobe T, Knauss S, et al. Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis in patients with cancer. *Neurology* 2018; 91(10): e985-e94.
45. Edwards RG, Vanderhoof S, Palestine A, Seibold LK. Bilateral Secondary Angle Closure During Daratumumab Infusion: A Case Report and Review of the Literature. *J Glaucoma* 2020; 29(8): e83-e6.
46. Canestraro J, Hultcrantz M, Modi S, et al. Refractive Shifts and Changes in Corneal Curvature Associated With Antibody-Drug Conjugates. *Cornea* 2022; 41(6): 792-801.
47. Aschauer J, Donner R, Lammer J, et al. Corneal Toxicity Associated With Belantamab Mafodotin Is Not Restricted to the Epithelium: Neuropathy Studied With Confocal Microscopy. *Am J Ophthalmol* 2022; 242: 116-24.
48. Lonial S, Lee HC, Badros A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020; 21(2): 207-21.
49. Rocha-de-Lossada C, Linero CA, Ortega AS, et al. Ocular surface toxicity of depatuxizumab mafodotin (ABT-414): case reports. *Arq Bras Oftalmol* 2021; 85(4): 411-4.
50. Loberg LI, Henriques TA, Johnson JK, et al. Characterization and Potential Mitigation of Corneal Effects in Non-clinical Toxicology Studies in Animals Administered Depatuxizumab Mafodotin. *J Ocul Pharmacol Ther* 2022; 38(7): 471-80.
51. Mukhtar S, Jhanji V. Effects of systemic targeted immunosuppressive therapy on ocular surface. *Curr Opin Ophthalmol* 2022.
52. Eaton JS, Miller PE, Mannis MJ, Murphy CJ. Ocular Adverse Events Associated with Antibody-Drug Conjugates in Human Clinical Trials. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015; 31(10): 589-604.
53. Deklerck E, Denys H, Kreps EO. Corneal features in trastuzumab emtansine treatment: not a rare occurrence. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 175(2): 525-30.
54. Banerji U, van Herpen CML, Saura C, et al. Trastuzumab duocarmazine in locally advanced and metastatic solid tumours and HER2-expressing breast cancer: a phase 1 dose-escalation and dose-expansion study. *Lancet Oncol* 2019; 20(8): 1124-35.