

# Alteraciones oftalmológicas secundarias a terapias biológicas

## *Ophthalmological alterations secondary to biological therapies*

H. Salvador

### Resumen

Las terapias biológicas son cada vez más utilizadas en asociación a la quimio y la radioterapia clásicas en los tratamientos oncológicos. Se describen los principales efectos secundarios relacionados con las terapias dirigidas más utilizadas en la práctica clínica actual. Los inhibidores de ALK y MEK, a través de la inhibición de la vía de MAPK pueden conllevar una respuesta inflamatoria y una rotura de la barrera hematorretiniana aumentando, de forma potencial, la posibilidad de toxicidad ocular. No hay consenso sobre las pautas de seguimiento de estos pacientes, aunque la mayoría de los expertos aconsejan realizar exploraciones oftalmológicas periódicas en pacientes asintomáticos.

### Resum

Les teràpies biològiques són cada vegada més utilitzades en associació a la quimio i radioteràpia clàssiques en els tractaments oncològics. Es descriuen els principals efectes secundaris relacionats amb les teràpies dirigides més utilitzades en la pràctica clínica actual. Els inhibidors de ALK i MEK, a través de la inhibició de la via de MAPK poden comportar una resposta inflamatòria i trencament de la barrera hemato-retiniana augmentant, potencialment, la possibilitat de toxicitat ocular. No hi ha consens sobre les pautes de seguiment d'aquests pacients, encara que la recomanació de la majoria dels experts aconsella realitzar exploracions oftalmològiques periòdiques en pacients asimptomàtics.

### Abstract

Biological therapies are increasingly used in association with classic chemo and radiotherapy in oncological treatments. The main side effects related to the most used targeted therapies in current clinical practice are described. The inhibitors of ALK and MEK, through the inhibition of the MAPK pathway can lead to an inflammatory response and breakage of the haemato-retinal barrier, potentially increasing the possibility of ocular toxicity. There is no consensus on the follow-up guidelines of these patients, although the recommendation of most experts suggests periodic ophthalmological examinations in asymptomatic patients.

## 6.2. Alteraciones oftalmológicas secundarias a terapias biológicas

### *Ophthalmological alterations secondary to biological therapies*

**H. Salvador**

Unidad Neurocutánea y Predisposición a Cáncer. Área Clínica de Oncología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona.

**Correspondencia:**

Héctor Salvador

E-mail: [hsalvador@sjdhospitalbarcelona.org](mailto:hsalvador@sjdhospitalbarcelona.org)

### Introducción

Es bien conocido que muchas de las terapias antineoplásicas clásicas como la quimioterapia o la radioterapia pueden producir toxicidad oftalmológica. Pero en la actualidad, son cada vez más utilizadas las denominadas terapias biológicas dirigidas (*targeted therapies*), las cuales también pueden producir un daño ocular.

En la Tabla 1 se describen muy brevemente los principales efectos secundarios relacionados con las terapias dirigidas más utilizadas en la práctica clínica actual. Cabe mencionar la escasa experiencia acumulada aún con las moléculas más recientes, así como la gran cantidad de nuevas dianas que aparecen cada año, de ahí que solo se detallan los fármacos más utilizados y que tengan reportados efectos en el ámbito oftalmológico<sup>1</sup>.

A excepción de los inhibidores de ALK y MEK, la mayoría de los efectos secundarios oculares con las terapias dirigidas suelen ser poco frecuentes y de características leves, y en la mayoría de las ocasiones requieren únicamente un tratamiento sintomático local tópico. En los raros casos más severos, como la retinopatía o la pérdida visual, requiere la suspensión del tratamiento oncológico y una serie de medidas de soporte más intensivo.

A continuación, se puede ver de forma más específica la toxicidad ocular con los inhibidores de la vía MAPK, principalmente inhibidores de MEK, por su importante implicación clínica y su uso extendido<sup>2</sup>.

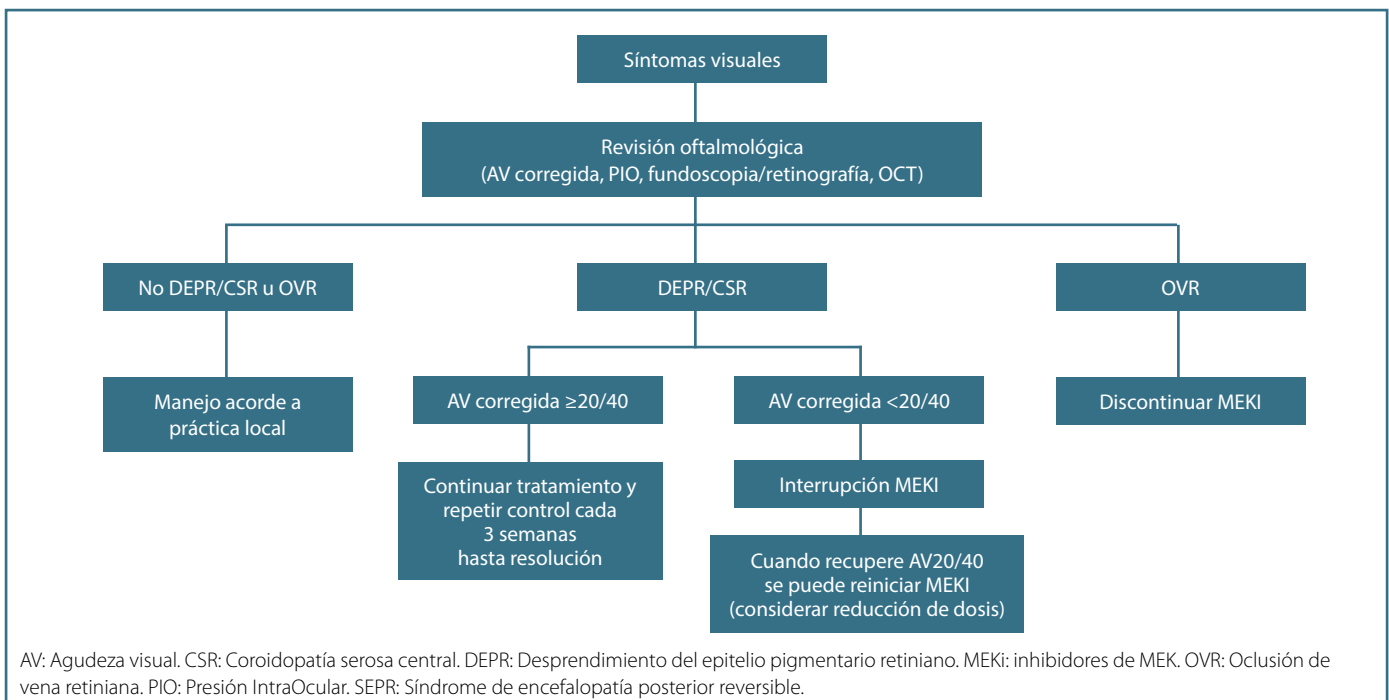
Los estudios preclínicos sugieren que la inhibición de la vía MAPK puede conllevar una respuesta inflamatoria y una rotura de la barrera hematorretiniana aumentando potencialmente la posible toxicidad ocular. La mayoría de los efectos secundarios oculares con inhibidores de MEK (MEKi), solos o en terapia combinada, parecen ser transitorios y autolimitados o reversibles con reducción de la dosis, la interrupción temporal o definitiva del tratamiento. En el caso de una oclusión de vena retiniana (OVR) puede llevar a un edema macular con pérdida de visión, neovascularización y glaucoma, motivo por el cual se aconseja la suspensión definitiva del tratamiento<sup>3</sup>.

No existe consenso sobre si es mejor un seguimiento activo o hacerlo solo en función de que exista una sintomatología visual, aunque la recomendación de la mayoría de los expertos es realizar exploraciones oftalmológicas periódicas en pacientes asintomáticos, para asegurarse un correcto manejo en fases tempranas, sobre todo en aquellos casos que por edad, estado mental o patología

Fármaco (ejemplos)	Efectos secundarios	Tratamiento habitual
Anti EGFR/Her2 (cetuximab, panitumumab, erlotinib, gefitinib, trastuzumab, etc.)	Erosiones corneales, poliosis, tricomelia, queratoconjuntivitis, blefaritis. Con trastuzumab, algún caso de papiledema, hemorragia retiniana, OVR y oclusión de la arteria retiniana	Lubricantes, tratamiento tópico. Corticoides tópicos si no mejora
Anti VEGF (bevacizumab, ranibizumab, etc)	Casos aislados de DEPR y SEPR	Tratamiento de soporte y discontinuación de terapia
Anti CTLA-4 (ipilimumab)	Conjuntivitis, escleritis, uveítis. Muy raramente oftalmopatía de Graves o CSR	En casos leves, tratamiento tópico, corticoides tópicos +/- ciclopléjico
Anti PD-1, anti PDL-1 (nivolumab, pembrolizumab, etc.)	Inflamación intraocular (uveítis)	En casos leves, tratamiento tópico, corticoides tópicos +/- ciclopléjico
Anti bcr-abl (imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, etc)	Edema periorbitario (muy frecuente), queratitis, epífora, hemorragia conjuntival. Muy raro: papiledema, hemorragia retiniana, edema macular	Tratamiento sintomático en casos leves
Inhibidores HSP90 (ganetespib...)	Pérdida de visión, visión borrosa	Suele precisar retirada de tratamiento oncológico
Inhibidores BRAF (vemurafenib, dabrafenib...)	Uveítis, ojo seco, conjuntivitis, fotosensibilidad. Muy raramente OVR e iritis	En casos leves, tratamiento tópico, corticoides tópicos +/- ciclopléjico
Inhibidores ALK (crizotinib, ceritinib)	Son frecuentes (hasta el 60%) diplopía, fotofobia, fotopsias, visión borrosa, pérdida visual (severa en 0,2%)	Discontinuar si hay pérdida visual aguda severa (AV <20/200 en uno o los dos ojos)
Inhibidores MEK (selumetinib, trametinib, cobimetinib, binimetinib, etc)	Queratitis, ojo seco, visión borrosa, uveítis, desprendimiento de retina, OVR	Tratamiento tópico si es leve (para el resto, ver Figura 1)

AV: Agudeza visual. CSR: Coroidopatía serosa central. DEPR: Desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano. OVR: Oclusión de vena retiniana. SEPR: Síndrome de encefalopatía posterior reversible.

**Tabla 1.** Principales efectos secundarios de las terapias biológicas utilizadas con más frecuencia.



**Figura 1.** Protocolo de actuación ante una paciente en tratamiento con terapia biológica, que presenta síntomas visuales relacionados.

de base, no se puedan detectar de manera correcta dichos síntomas visuales y que estén recibiendo un tratamiento con riesgo de pérdida de visión, principalmente inhibidores de MEK<sup>4</sup>.

Existen artículos que demuestran que la afectación ocular puede detectarse en fases muy iniciales con técnicas como la tomografía de coherencia óptica (OCT), y que dichas alteraciones pueden revertirse simplemente suspendiendo el tratamiento de forma temporal o definitiva<sup>5</sup> (Figura 1).

## Bibliografía

1. Bhatti MT, Salama AKS. Neuro-ophthalmic side effects of molecularly targeted cancer drugs. *Eye (Lond)*. 2018;32(2):287-301. Epub 2017 Oct.
2. Daud A, Tsai K. Management of Treatment-Related Adverse Events with Agents Targeting the MAPK Pathway in Patients with Metastatic Melanoma. *Oncologist*. 2017;22(7):823-33.
3. Stjepanovic N, Velazquez-Martin JP, Bedard PL. Ocular toxicities of MEK inhibitors and other targeted therapies. *Ann Oncol*. 2016;27(6):998-1005.
4. Guidance for Management of specific Adverse Events in studies of Selumetinib (AZD6244; ARRY-142886). Appendix I. En: A Phase III, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Selumetinib (AZD6244; ARRY-142886) (Hyd-Sulfate) in Combination with Docetaxel, in Patients receiving second line treatment for KRAS Mutation-Positive Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (Stage IIIB-IV) (SELECT-1). Revised Clinical Study Protocol. 3rd ed. Sweden: AstraZeneca; 2018. [Actualizado Ene 2018]. Disponible en: [https://jamanetwork.com/journals/JAMA/articlepdf/2625317/joi170031supp1\\_prod.pdf](https://jamanetwork.com/journals/JAMA/articlepdf/2625317/joi170031supp1_prod.pdf)
5. Avery RA, Trimboli-Heidler C, Kilburn LB. Separation of outer retinal layers secondary to selumetinib. *J AAPOS*. 2016;20(3):268-71.