

Revisión

Toxicidad ocular de la quimioterapia sistémica anticancerosa

Ocular toxicity of systemic anticancer chemotherapy

Afekhide Ernest OMOTI. Caroline Edijana OMOTI.

RESUMEN*

El uso progresivo de agentes quimioterápicos ha conseguido prolongar la supervivencia de los pacientes cancerosos. En consecuencia el oftalmólogo ve más pacientes con efectos adversos oculares de estos antineoplásicos. La toxicidad ocular inducida por quimioterápicos incluye un amplio espectro de desordenes que se reflejan en las condiciones únicas anatómicas, fisiológicas y estructurales del ojo. Entender los efectos adversos oculares ayudará al oftalmólogo y al oncólogo a reconocerlos en sus estados más tempranos e intervenir antes de que aparezca la ceguera. La anticipación a las diversas toxicidades oculares de los medicamentos puede proporcionar una oportunidad a los farmacéuticos para desarrollar estrategias que puedan minimizar o eliminar estos efectos esperados. El oftalmólogo debería examinar a los pacientes con anticancerosos en el inicio y después cada tres meses. Se revisaron los diversos efectos secundarios de los quimioterápicos, tamoxifeno e interferon sobre los órganos anejos, segmento anterior segmento posterior y estructuras neuro-oftálmicas.

Palabras clave: Antineoplásicos. Quimioterapia. Efectos adversos. Tamoxifeno. Interferon. Nigeria.

ABSTRACT

The increased use of chemotherapeutic agents has resulted in longer cancer patient survival. Consequently the ophthalmologist is seeing more patients with adverse ocular side effects secondary to these antineoplastic agents. Ocular toxicity induced by cancer chemotherapy includes a broad spectrum of disorders, reflecting the unique anatomical, physiological and biochemical features of the eye. Understanding the ocular side effects will assist the ophthalmologist and oncologist to recognize them early and intervene before blindness occurs. Anticipation of various treatment-related toxicities may also provide the opportunity for pharmacists to develop intervention strategies that could minimize or eliminate an expected side effect. The ophthalmologist should examine patients on anticancer therapy at baseline and three months thereafter. The various ocular side effects of anticancer chemotherapeutic agents, tamoxifen, and interferon on the adnexia, anterior segment, posterior segment and neuro-ophthalmic structures were reviewed.

Keywords: Anticancer drugs. Chemotherapy. Adverse drug effects. Tamoxifen. Interferon. Nigeria.

(Español)

INTRODUCCIÓN

Los efectos secundarios oculares inducidos por medicamentos sistémicos están en aumento debido al gran número de medicamentos que se comercializan.¹ Los informes de la toxicidad ocular inducida por medicamentos deben estar bien documentados y deben establecerse otras causas de estos efectos adversos para ayudar a establecer la causalidad. Los tratamientos anticancerosos sistémicos pueden producir daños orgánicos agudos y crónicos, pero el ojo se considera generalmente un lugar protegido.² Consecuentemente se ha comunicado que los efectos secundarios oculares de la quimioterapia anticancerosa son relativamente poco comunes.³ Sin embargo, el sistema oculo-visual tiene un alto grado de potencialidad de sensibilidad a sustancias tóxicas.²

Hace un cuarto de siglo, el objetivo del tratamiento del cáncer era simplemente curar al individuo con poca atención en los efectos secundarios del tratamiento.⁴ El aumento del uso de anticancerosos ha producido mayor supervivencia del paciente; consecuentemente el oftalmólogo ve más pacientes con efectos adversos oculares secundarios a los

* Afekhide Ernest OMOTI, MBBS, FMC(Oph), FWACS. Departamento de Oftalmología, Hospital Universitario de Benin, Nigeria.
Caroline Edijana OMOTI. MBBS, FMC(Path). Departamento de Hematología, Hospital Universitario de Benin, Nigeria.

agentes antineoplásicos.⁵ La toxicidad inducida por quimioterapia anticancerosa incluye un amplio espectro de desordenes, reflejando la estructura anatómica y fisiológica y los fenómenos bioquímicos únicos del ojo.

Entender los efectos secundarios oculares ayudará al oftalmólogo y al oncólogo a reconocerlos antes y a intervenir antes de que ocurra la ceguera. También es fundamental para los farmacéuticos involucrados en el manejo clínico de los pacientes oncológicos.⁶ La anticipación en las toxicidades relacionadas con tratamientos puede proporcionar a los farmacéuticos la oportunidad de desarrollar estrategias de intervención que puedan minimizar o eliminar el efecto secundario esperado.

Los efectos secundarios oculares pueden agruparse en órganos anejos, segmento anterior, segmento posterior y estructuras neuro-oftálmicas. Además de los quimioterápicos estándar, se revisarán los efectos secundarios de otros medicamentos usados comúnmente como interferon, usado en enfermedades hematológicas; y tamoxifeno y toremifeno, usados en cancer de mama.

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LOS ÓRGANOS ANEJOS

Las estructuras de la piel incluyendo la de la cara, párpados y cejas pueden afectarse por efectos secundarios de quimioterápicos.^{7,8} Entre los efectos secundarios cutáneos están la hiperpigmentación, que es común y el eritema acral que es relativamente específico de la quimioterapia y está relacionado con la dosis.⁷ Una mezcla menos frecuente de efectos secundarios es la dermatitis esclerodermiforme, el fenómeno de Raynaud, la fotosensibilidad y el síndrome de hipersensibilidad.⁷⁻⁹ Las reacciones de hipersensibilidad son más probables con L-asparaginasa, taxanos y sales de platino.⁹ Algunos efectos secundarios son relativamente específicos al tipo de medicamento. El síndrome de extravasación capilar a menudo se relaciona con los taxanos.⁷ La hidroxurea es responsable de algunos efectos secundarios cutáneos peculiares como la ulceración y la pseudodermatomiositis, quizás debido a la administración a largo plazo del medicamento.⁷ Un estudio de cohorte basado en la exposición de 52 pacientes, diseñado para determinar la prevalencia de efectos secundarios de los anejos del 5-fluorouracilo demostró que la prevalencia de blefaritis era del 3,8%, la dermatitis de párpado era el 5,8%, el ectropión cicatricial del 1,9%, al lagrimeo del 26,9% y la estenosis puntal-canalicular del 5,8%.¹⁰ Otros efectos secundarios oculares incluyen alopecia, flebitis, celulitis química, esclerosis difusa, foliculitis estéril y rubor.^{7,8,11} El sudor ecrino o la involución de glándulas sebáceas son mas raros.⁷ La epifora producida por la estenosis permanente de la glándula lacrimal se ha comunicado en pacientes que recibían una combinación quimioterápica, de ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo.^{12,13} También se describe frecuentemente el excesivo lagrimeo que se resuelve con al abandono del tratamiento del 5-

fluorouracilo.¹³ Se han comunicado como efectos secundarios del tratamiento con interferón la alopecia, la tricomegalia y la hipertrichosis.^{14,15}

En casos raros, la severidad de estos efectos secundarios puede requerir la interrupción del tratamiento.

EFFECTOS SECUNDARIOS DEL SEGMENTO ANTERIOR

Las membranas mucosas pueden alterarse por diversos mecanismos incluyendo la citotoxicidad, la infección y la disminución del recuento de polimorfonucleares o plaquetas.⁷ Las megadosis de quimioterápicos como carmustina y mitomicina pueden causar cambios cualitativos y cuantitativos en la película lagrimal que conduce a daños en el epitelio corneal y conjuntivo.¹⁶ La prevalencia calculada de lesiones de la superficie ocular con el uso de 5-fluorouracilo sistémico es: irritación ocular, 5,8%; conjuntivitis 3,8%; queratitis 3,8%; lagrimeo 26,9% y visión borrosa 11,5%.¹⁰ Se comunicó que los negros tienen una tasa significativamente mayor que los blancos de lagrimeo.¹⁰ Se han comunicado opacidades corneales con el uso de tamoxifeno.^{5,17} La queratopatía aparece en forma de depósitos subepiteliales, opacidades en espiral y lineales.¹⁷ La catarata subcapsular posterior puede ocurrir con busulfan,^{5,8-10} metotrexato,⁵ toremifeno y tamoxifeno.²¹⁻²³

En un estudio prospectivo de pacientes con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno y toremifeno, las tasas anuales de cataratas fueron de 6,8% y 6,2% respectivamente.²² Una combinación de quimioterapia que incluya ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo puede causar prurito ocular y sensación de quemazón.²⁴ Se ha detectado 5-fluorouracilo en las lágrimas varios minutos después de una inyección intravenosa de 5-fluorouracilo (concentraciones máximas de 60 microgramos/ml).²⁴ La combinación de tratamiento para la leucemia linfoblástica aguda con dosis estándar de vincristina, ciclofosfamida o teniposido, citarabina y asparaginasa se ha asociado con toxicidad corneal, especialmente cuando se usa citarabina.²⁵ Los síntomas consisten en dolor ocular, sensación de cuerpo extraño, visión borrosa y hiperemia conjuntival bilateral.

El interferón usado para los trastornos hematológicos o hepatitis se asocia con efectos secundarios en el segmento anterior del ojo.^{26,27} Se ha comunicado rechazo inmunológico agudo de cornea con el uso de alfa-2 interferón.²⁶ También se ha comunicado el desarrollo de glaucoma durante el curso del tratamiento con interferón alfa. El mecanismo por el que el interferón produce el glaucoma aún no está claro, pero el glaucoma desaparece después de abandonar el tratamiento.

EFFECTOS SECUNDARIOS DEL SEGMENTO POSTERIOR

Las lesiones del segmento posterior son importantes porque pueden aparecer una marcada pérdida de visión. La pérdida de visión secundaria a

la retinopatía aparece con el uso de cisplatino.²⁸⁻³¹ La pérdida de visión puede ser bilateral e irreversible y los campos visuales pueden mostrar escotomas centrales bilaterales.²⁹ La respuesta visual provocada y el electroretinograma se han usado para documentar la retinotoxicidad del cisplatino y del etopósido.³⁰ El electroretinograma mostró una marcada reducción de la amplitud de la onda a y la ausencia de ondas b.²⁹ La autopsia mostró un desprendimiento de la capa plexiforme consistente con la pérdida de la onda b en el electroretinograma. Se han comunicado isquemia retinal y neovascularización con el uso de cisplatino en un paciente con tratamiento en combinación (bleomicina, etopósido, cisplatino).³² Se ha comunicado un aparente caso de aceleración de la retinitis pigmentosa con ceguera tras una quimioterapia citotóxica para un linfoma no-Hodgkin.³³ El paciente involucrado, probablemente tenía el síndrome de Usher (sordera congénita sensorio-neural).

La retinopatía también puede aparecer con mitotano y tamoxifeno.⁵ El tamoxifeno puede causar retinopatía pigmentaria bilateral lo bastante grave como para suspender el tratamiento.¹⁷ Tamoxifeno y toremifeno pueden también causar cristales maculares, drusen macular y puntos amarillentos en el área de la mácula.²² La prevalencia de opacidades retinianas refráctiles en pacientes con tamoxifeno ha demostrado ser del 3.1% (duración media del tratamiento 806 días).³⁴

También se sabe que el interferón causa retinopatía.³⁵⁻³⁷ La retinopatía asociada al interferón se caracteriza típicamente por hemorragias retinianas y exudados algodonosos en el fundus posterior, aunque la función visual se mantiene.^{35,36} Sin embargo puede aparecer edema macular con agudeza visual reducida.³⁵ La retinopatía isquémica inducida por interferón puede aparecer en pacientes cancerosos sin síntomas.³⁷ Estos cambios retinianos son generalmente reversibles con la suspensión del tratamiento. Esto subraya la importancia de la funduscopia dilatada al principio y durante el seguimiento, al menos cada tres meses, para todos los pacientes cancerosos que reciban interferón para identificar la toxicidad retiniana en sus primeros estadios.

EFFECTOS SECUNDARIOS NEURO-OFTÁMICOS

La quimioterapia antineoplásica puede causar daños al nervio óptico y a los nervios motores oculares, especialmente la carmustina, vinblastina y vincristina.⁵ Generalmente, los efectos secundarios neurotóxicos de la quimioterapia aparecen frecuentemente y son a menudo razón de limitar la dosis de la quimioterapia.³⁸ La quimioterapia puede causar tanto neurotoxicidad periférica que consiste principalmente en neuropatía periférica, como neurotoxicidad central que va desde defectos cognitivos menores a hemiparesis, afasia,

meningitis aséptica, encefalopatía con coma e incluso coma.³⁸ Los alcaloides de la vinca, el cisplatino y los taxanes están entre los medicamentos más importantes que inducen neuropatía periférica. Metotrexato, citarabina e ifosfamida son fundamentalmente conocidos por sus efectos neurotóxicos centrales.³⁸ Apenas hay un agente citostático que no produzca efectos secundarios sobre el sistema nervioso central.³⁹

El mecanismo de la toxicidad visual inducida por cisplatino no se conoce pero podría deberse a la acumulación del medicamento en el sistema nervioso central después de repetidas dosis, especialmente en regímenes que contienen alta dosis de platino.³⁰ Las neuropatías tóxicas incluyendo edema de disco, edema retiniano, y neuritis óptica son raras, pero se han descrito como efectos ocasionales de tratamientos con cisplatino.⁴⁰

El tamoxifeno ha demostrado causar neuritis óptica bilateral seguida de atrofia óptica y pérdida visual.¹⁷ Este efecto está relacionado con la dosis. El interferón puede causar lesiones neuro-oftálmicas. Con el uso de interferón, se han comunicado neuropatía óptica isquémica que puede ser bilateral, presentándose con edema óptico de disco y que progresa a atrofia óptica.⁴¹⁻⁴³ El tratamiento con alfa-interferón puede causar o agravar el riesgo de desarrollar neuropatía óptica isquémica anterior y debería advertirse a los pacientes vulnerables de esta complicación potencial.⁴³

MALIGNIDAD SECUNDARIA ORBITO-OCULAR

Muchos agentes usados en quimioterapia anticancerosa son conocidos carcinógenos. Sin embargo, se han definido pocas malignidades secundarias ligadas a la quimioterapia, ya que los estudios sobre este problema presentan complicados problemas metodológicos.⁴⁴ Se ha establecido una relación causal entre agentes alquilantes y leucemia y entre ciclofosfamida y cáncer de vejiga.⁴⁴ En la región orbito-ocular, se ha informado del adenoma de glándula lacrimal en un niño después de tratamiento de leucemia linfoblástica aguda.⁴⁵

CONCLUSIÓN

La quimioterapia anticancerosa, tamoxifeno interferón pueden causar considerables morbilidad ocular. Pueden producir pérdida visual marcada incluso a dosis terapéuticas. Así que el oftalmólogo debería examinar a estos pacientes a tratamiento antineoplásico en el inicio y cada tres meses. El oncólogo y el farmacéutico necesitan conocer la posibilidad de complicaciones oculares para desarrollar estrategias de intervención que puedan minimizar o eliminar los efectos secundarios esperados.

Referencias

1. Moorthy RS, Valluri S. Ocular toxicity associated with systemic drug therapy. *Curr Opin Ophthalmol* 1999; 10(6): 438-46.

2. al-Tweigeri T, Nabholz JM, Mackey JR. Ocular toxicity and cancer chemotherapy. A review. *Cancer* 1996; 78(7): 1359-73.
3. Vizek M, Oster MW. Ocular side effects of cancer chemotherapy. *Cancer* 1982; 49(10): 1999-2002.
4. Jean McCann. New drugs, better treatments lessen side effects of cancer care. *Journal of the National Cancer Institute* 2000; 92(6): 449-51.
5. Fraunfelder FT, Meyer SM. Ocular toxicity of antineoplastic agents. *Ophthalmology* 1983; 90(1): 1-3.
6. Peters BG. An overview of chemotherapy toxicities. *Top Hosp Pharm Manage* 1994; 14(2): 59-88.
7. Guillot B, Bessis D, Dereure O. Mucocutaneous side effects of antineoplastic chemotherapy. *Expert Opin Drug Saf* 2004; 3(6): 579-87.
8. Hood AF. Cutaneous side effects of cancer chemotherapy. *Med Clin North Am* 1986; 70(1): 187-209.
9. Rossi F, Incorvaia C, Mauro M. Hypersensitivity reactions to chemotherapeutic antineoplastic agents. *Recenti Prog Med* 2004; 95(10): 476-81.
10. Eiseman AS, Flanagan JC, Brooks AB, Mitchell EP, Pemberton CH. Ocular surface, ocular adnexial, and lacrimal complications associated with the use of systemic 5-fluorouracil. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2003; 19(3): 216-24.
11. Bronner AK, Hood AF. Cutaneous complications of chemotherapeutic agents. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9(5): 645-63.
12. Stevens A, Spooner D. Lacrimal duct stenosis and other ocular drug toxicity associated with adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil combination chemotherapy for early stage breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2001; 13(6): 438-40.
13. Lee V, Bentley CR, Olver JM. Sclerosing canalculitis after 5-fluorouracil breast cancer chemotherapy. *Eye* 1998; 12(Pt 3a): 343-9.
14. Howaizi M. Pegylated interferon-induced eyelid and eyebrow trichomegaly during chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20(12): 1945-6.
15. Kadayifilar S, Boyacioglu S, Kart H, Gursoy M, Aydin P. Ocular complications with high-dose interferon alpha in chronic active hepatitis. *Eye* 1999; 13(Pt 2): 241-6.
16. Cruciani F, Tamanti N, Abdolrahimzadeh S, Franchi F, Gabrieli CB. *Ann Ophthalmol* 1994; 26(3): 97-100.
17. Nouredin BN, Seoud M, Bashshur Z, Salem Z, Shamseddin A, Khalil A. Ocular toxicity in low-dose tamoxifen: a prospective study. *Eye* 1999; 13(Pt 6): 729-33.
18. Kaida T, Ogawa T, Amemiya T. Cataract induced by short-term administration of large doses of busulfan: a case report. *Ophthalmologica* 1999; 213(6): 397-9.
19. Hamming NA, Apple DJ, Goldberg MF. Histopathology and ultrastructure of busulfan-induced cataract. *Albrecht Von Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1976; 200(2): 139-47.
20. Honda A, Dake Y, Amemiya T. [Cataracts in a patient treated with busulfan (Mablin powder) for eight years] *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1993; 97(10): 1242-5.
21. Paganini-Hill A, Clark LJ. Eye problems in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 60(2): 167-72.
22. Parkkari M, Paakkala AM, Salminen L, Holli K. 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.
23. Gorin MB, Day R, Costantino JP, Fisher B, Redmond CK, Wickerham L et al. Long-term tamoxifen citrate use and potential ocular toxicity. *Am J Ophthalmol* 1998; 125(4): 493-501.
24. Loprinzi CL, Love RR, Garrity JA, Ames MM. Cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF)- induced ocular toxicity. *Cancer Invest* 1990; 8(5): 459-65.
25. Bursztyn J, Boccara JF, Paillassou B, Bavoux F. Corneal toxicity of cytarabine. Apropos of a case. *Ophtalmologie* 1989; 3(3): 229-30.
26. Jacobs AD, Levenson JE, Golde DW. Induction of acute corneal allograft rejection by alpha-2 interferon. *Am J Med* 1987; 82:181-2.
27. Kwon YS, Choe YH, Chin HS. Development of Glaucoma in the course of interferon alpha therapy for chronic hepatitis B. *Yonsei Medical Journal* 2001; 42(1): 134-136.
28. Gonzalez F, Menendez D, Gomez-Ulla F. Monocular visual loss in a patient undergoing cisplatin chemotherapy. *Int Ophthalmol* 2001; 24(6): 301-4.
29. Katz BJ, Ward JH, Digre KB, Creel DJ, Mamalis N. Persistent severe visual and electroretinographic abnormalities after intravenous Cisplatin therapy. *J Neuroophthalmol* 2003; 23(2): 132-5.
30. Hilliard LM, Berkow RL, Watterson J, Ballard EA, Balzer GK, Moertel CL. Retinal toxicity associated with cisplatin and etoposide in pediatric patients. *Med Pediatr Oncol* 1997; 28(4): 310-3.
31. Yang J, Yoshizawa K, Shikata N, Kiyozuka Y, Senzaki H, Tsubura A. Retinal damage induced by cisplatin in neonatal rats and mice. *Curr Eye Res* 2000; 20(6): 441-6.
32. Kwan AS, Sahu A, Palexes G. Retinal ischaemia with neovascularization in cisplatin related retinal toxicity. *Am J Ophthalmol* 2006; 141(1): 196-7.
33. Blanchet P, Wellemeyer ML, Burton GV. Case report: retinitis pigmentosa following cytotoxics chemotherapy in Usher's syndrome. *Am J Med Sci* 1992; 303(5): 319-20.
34. Lazzaroni F, Scorolli L, Pizzoleo CF, Savini G, De Nigris A, Giosa F et al. Tamoxifen retinopathy: does it really exist? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998; 236(9): 669-73.
35. Shimura M, Saito T, Yasuda K, Tamai M. Clinical course of macular edema in two cases of interferon-associated retinopathy observed by optical coherence tomography. *Jpn J Ophthalmol* 2005; 49(3): 231-4.
36. Neubauer AS, Hoops JP. Bilateral retinal microangiopathy in interferon therapy of malignant melanoma of the skin. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2000; 217(5): 308-11.

37. Esmaeli B, Koller C, Papadopoulos N, Romaguera J. Interferon-induced retinopathy in asymptomatic cancer patients. *Ophthalmology* 2001;108(5): 858-60
38. Verstappen CC, Heimans JJ, Hoekman K, Postma TJ. Neurotoxic complications of chemotherapy in patients with cancer: clinical signs and optimal management. *Drugs* 2003; 63(15): 1549-63.
39. Strian F, Maurach R. [Neurotoxic side effects of cytostatic therapy (author's transl)] *Fortschr Neurol Psychiatr* 1981; 49(4): 152-63.
40. Martin M, Weber-Varzegi J, Flammer J. Toxic optic neuropathy due to cisplatin therapy: a case report. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2005; 222(3): 244-7.
41. Miserachs-Garcia S, Mesa-Toledo E, Arruga-Ginebreda J, Castillo-Campillo L. Ischaemic neuroretinopathy associated with use of interferon. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2005; 80(9): 533-5.
42. Kirchhoff A, Kirchhoff U, Lafrenz M, Guthoff R. Bilateral AION after the combined therapy of hepatitis C with PEG-interferon alpha 2B and ribavirin. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2004; 221(9): 791-3.
43. Vardizer Y, Linhart Y, Loewenstein A, Garzozzi H, Mazawi N, Kesler A. Interferon-alpha-associated bilateral simultaneous ischaemic optic neuropathy. *J Neuroophthalmol* 2003; 23(4): 256-9.
44. Boffetta P, Kaldor JM. Secondary malignancies following cancer chemotherapy. *Acta Oncol* 1994; 33(6): 591-8.
45. Stupp T, Pavlidis M, Buchner TF, August C, Busse H. Pleomorphic adenoma of the lacrimal gland in a child after treatment of acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Ophthalmol* 2004; 122(10): 1538-40.