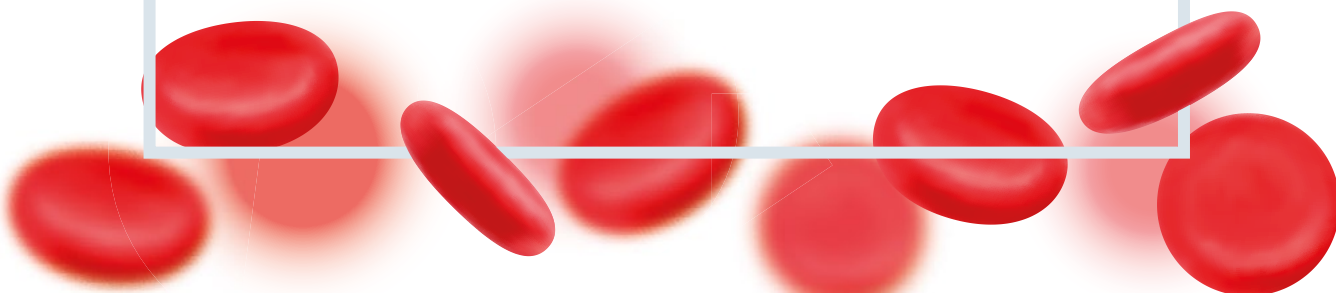


# CONSENSO PARA EL MANEJO DE PACIENTES CON NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS QUE CURSAN CON AFECTACIÓN OFTALMOLÓGICA



## COORDINADORES

- José Manuel Benítez del Castillo. Vicepresidente Sociedad Española de Oftalmología. Servicio Oftalmología, Hospital Clínico. Madrid.
- María Victoria Mateos Manteca. Presidenta Electa Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Servicio Hematología, Hospital de Salamanca.

## AUTORES

- Alejandro Alba, Nicolás. Servicio Oftalmología, Córnea y Superficie Ocular. Hospital Fundación Jiménez Díaz. Madrid.
- Amigo, María Luz. Servicio Hematología, Leucemia. Hospital Morales Meseguer. Murcia.
- de Arriba De la Fuente, Felipe. Servicio de Hematología y Oncología Médica. Mieloma Múltiple. Hospital General Universitario Morales Meseguer. IMIB-Pascual Parrilla. Universidad de Murcia. Murcia.
- Blanchard Rodríguez, María Jesús. Servicio Hematología, Mieloma Múltiple. Hospital Univ. Ramón y Cajal. Madrid.
- Carreño Salas, Ester. Servicio Oftalmología, Uveítis. Hospital Fundación Jiménez Díaz. Madrid.
- Galarreta Mira, David. Servicio Oftalmología, Superficie Ocular. Hospital Clínico Universitario. Valladolid.
- Martín García-Sancho, Alejandro. Servicio Hematología, Linfoma. Hospital Universitario Clínico de Salamanca, IBSAL.
- Sales Sanz, Marco. Servicio Oftalmología, Oculoplástica y órbita. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. Unidad de Oculoplástica. IMO Madrid. Grupo Miranza.

Avalado por:



SOCIEDAD ESPAÑOLA  
DE OFTALMOLOGÍA



Sociedad Española de  
Hematología y Hemoterapia



# ÍNDICE

## 1. PRÓLOGO

## 2. ACRÓNIMOS

## 3. INTRODUCCIÓN

Dr. José Manuel Benítez del Castillo (Oftalmología) Hospital Clínico. Madrid

Dra. María Victoria Mateos Manteca (Hematología) Hospital de Salamanca

## 4. METODOLOGÍA

## 5. GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

Dr. Nicolás Alejandro (Oftalmología), Dr. Felipe de Arriba (Hematología), Dra. M<sup>a</sup> Jesús Blanchard (Hematología),  
Dr. David Galarreta (Oftalmología)

### 5.1. MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS DERIVADAS DE UNA GAMMAPATÍA MONOCLONAL

- Patología intraocular
- Patología de la superficie ocular
- Patología retiniana

### 5.2. MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS DERIVADAS DE LOS TRATAMIENTOS ANTINEOPLÁSICOS PARA GAMMAPATÍA MONOCLONAL<sup>\*\*\*</sup>

- Inmunomoduladores
- Inhibidores del proteosoma
- Anticuerpos monoclonales anti-CD38
- Anticuerpo conjugado anti-BCMA
- Quimioterapia clásica
- Corticoides

## 6. LEUCEMIA

Dra. M<sup>a</sup> Luz Amigo (Hematología) y Dra. Ester Carreño (Oftalmología)

### 6.1. MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS DERIVADAS DE LA LEUCEMIA

- Patología de párpados, órbita y anejos oculares
- Patología de la superficie ocular
- Patología neuro-oftalmológica
- Patología intraocular

### 6.2. MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS DERIVADAS DE LOS TRATAMIENTOS ANTINEOPLÁSICOS PARA LA LEUCEMIA<sup>\*\*\*</sup>

- Quimioterapia clásica
- Inhibidores tirosin-quinasa
- Corticoides

# ÍNDICE

---

## 7. LINFOMA

Dr. Alejandro Martín (Hematología) y Dr. Marco Sales (Oftalmología)

### 7.1. MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS DERIVADAS DE LOS LINFOMAS

- Patología vítreo-retiniana
- Patología coroidea
- Patología de anejos oculares

### 7.2. MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS DERIVADAS DE LOS TRATAMIENTOS ANTINEOPLÁSICOS PARA EL LINFOMA\*\*

- Anticuerpos monoclonales
- Anticuerpos conjugados
- IMiDs, inhibidores enzimáticos o del proteosoma
- Quimioterapia
- Corticoides

## 8. RECOMENDACIONES

### 8.1. VALORACIÓN DE PUNTOS CRÍTICOS

### 8.2. RECOMENDACIONES

## 9. ÍNDICE POR EVENTOS OFTALMOLÓGICOS

## 10. ANEXO

- Anexo I. Tratamientos antineoplásicos

\*Consultar Anexo I en caso de no encontrar en el documento una terapia de interés concreta

\*\* Incluye las terapias aprobadas por la EMA en el momento de redacción del documento. Consultar individualmente estado de P&F en España.

# 1. PRÓLOGO

*Las manifestaciones oftalmológicas son habituales en las neoplasias hematológicas. Estas manifestaciones pueden ser una manifestación inicial de la neoplasia hematológica subyacente, aparecer en el curso de la enfermedad o ser consecuencia del tratamiento antineoplásico.*

*En la práctica clínica diaria el hematólogo puede necesitar remitir al paciente a una evaluación oftalmológica para el diagnóstico, el tratamiento o el seguimiento de una posible manifestación aparecida durante la enfermedad o como consecuencia del tratamiento antineoplásico. Otras veces, la manifestación oftalmológica se presenta antes de la confirmación del diagnóstico oncohematológico y es el oftalmólogo el que debe conocer y estar al tanto de esta sintomatología. En este escenario, surge la necesidad de conocer como decidir en qué casos y cuándo sería aconsejable la derivación del paciente entre especialistas y con qué urgencia debería hacerse, siendo fundamental una estrecha colaboración entre oftalmólogos y hematólogos.*

***Para dar respuesta a esta necesidad y dotar a hematólogos y oftalmólogos de recomendaciones para la práctica clínica, se puso en marcha esta iniciativa para la elaboración de consenso colaborativo entre hematólogos y oftalmólogos sobre los signos y síntomas oftalmológicos derivados de la neoplasia hematológica y manifestaciones oftalmológicas derivadas de los tratamientos antineoplásicos.***

*En el proyecto han participado miembros de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) y de la Sociedad Española de Oftalmología (SEO) y el documento cuenta con el aval de ambas sociedades.*

**José Manuel Benítez del Castillo.**

Vicepresidente Sociedad Española de Oftalmología. Servicio Oftalmología, Hospital Clínico. Madrid

**María Victoria Mateos Manteca.**

Presidenta Electa Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Servicio Hematología, Hospital de Salamanca.

## 2. ACRÓNIMOS

ADN: ácido desoxirribonucleico

AMN: neurorretinopatía macular aguda; del inglés: *acute macular neuroretinopathy*

BCMA: antígeno de maduración de células B, del inglés: *B-cell maturation antigen*

CM: componente monoclonal

CMV: citomegalovirus

DALK: queratoplastia lamelar anterior profunda; del inglés: *deep anterior lamellar keratoplasty*

ECOG: escala de valoración de calidad de vida de los pacientes con cáncer diseñada por el *Eastern Cooperative Oncology Group*

EDI-OCT: tomografía óptica coherente de imagen de profundidad mejorada; del inglés: *enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography*

EPR: epitelio pigmentario de la retina

GM: gammapatía monoclonal

GMSI: gammapatía monoclonal de significado incierto

IgG: inmunoglobulina G

IgM: inmunoglobulina M

IL: interleuquina

JAK/STAT: vía de transducción de la señal y activación de la transcripción de las quinasas Janus; del inglés: *Janus kinase, signal transducers and activators of transcription*

LAO: linfoma de anejos oculares

LAOP: linfoma de anejos oculares primario

LAOPM: linfoma de anejos oculares primario de tejido linfoide asociado a mucosas

LCP: linfomas coroideos primarios

LCR: líquido cefalorraquídeo

LDCBG: linfomas difusos de células B grandes

LOE: lesiones ocupantes de espacio

LPCC: linfoma primario de cuerpo ciliar

LPI: linfoma primario de iris

LPSNC: linfoma primario del sistema nervioso central

LVR: linfoma vítreoretiniano

LVRP: linfoma vitreoretiniano primario

MALT: tejido linfoide asociado a mucosas, del inglés: *mucosa-associated lymphoid tissue*

MAPK: proteinquinasas activadas por mitógenos; del inglés: *mitogen activated protein kinase*

mcMMAF: maleimidocaproil monometil auristatina F

MECs: cambios microquísticos epiteliales; del inglés: *microcyst-like epithelial changes*

MM: mieloma múltiple

MMAE: monometil aurestina E

NCI-CTCAE: en inglés: *Common Terminology Criteria Adverse Events of the National Cancer Institute*

NF-kB: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B; del inglés: *nuclear factor kappa B*

OCT: tomografía por coherencia óptica; del inglés: *optical coherence tomography*

PAMM: maculopatía media aguda paracentral; del inglés: *paracentral acute middle maculopathy*

PCR: reacción en cadena de la polimerasa; del inglés: *polymerase chain reaction*

PET: tomografía por emisión de positrones; del inglés: *positron emission tomography*

PIO: presión intraocular

POEMS: acrónimo de los síntomas polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, componente monoclonal y alteraciones en la piel; del inglés: *polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal component and skin changes*

RMN: resonancia magnética nuclear

SNC: sistema nervioso central

TAC: tomografía axial computarizada

TAPH: trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos

TNM: sistema de estadificación que hace referencia al tumor primario (T), la propagación a ganglios o nódulos (N) linfáticos cercanos y la presencia de metástasis (M)

VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular; del inglés: *vascular endothelial growth factor*

VKH: Vogt Koyanagi Harada

VSG: velocidad de sedimentación globular

### 3. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades hematológicas pueden **dar lugar a manifestaciones oftalmológicas hasta en el 90% de los pacientes**<sup>1</sup>. Estas anomalías pueden surgir como una manifestación inicial de un trastorno hematológico subyacente, estar **presentes durante el curso de la enfermedad o ser consecuencia del tratamiento antineoplásico**<sup>1-3</sup>.

#### MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS DERIVADAS DE LA NEOPLASIA HEMATOLÓGICA (SIGNOS Y SÍNTOMAS)

En la mayoría de los casos, la **superficie ocular, la coroides y la retina** son las estructuras más involucradas en neoplasias hematológicas como gammapatías monoclonales (GM), leucemia y linfoma<sup>1,2</sup>. Los hallazgos comunes incluyen **hemorragias conjuntivales, hemorragias intrarretinianas y manchas algodanosas**<sup>1</sup>.

Las GM ocasionan daño orgánico a través de mecanismos patogenéticos que pueden condicionar la aparición de **signos y síntomas oftalmológicos específicos**, no frecuentes, pero sí relevantes como **patología intraocular** en forma de plasmocitomas, lesiones por amiloidosis e histiocitosis, **patologías de la superficie ocular** en forma de queratopatías, y **patología retiniana** con aparición de un papiledema, hiperviscosidad plasmática, maculopatías, oclusión de la vena central de la retina e infiltración del sistema nervioso central (SNC)<sup>4-8</sup>.

La expresión clínica va a variar dependiendo de la **localización de la lesión y de las estructuras adyacentes afectadas**. La **pérdida de agudeza visual o pérdida de visión, fotofobia, diplopía, escotomas, limitación de la movilidad del globo ocular, protrusión ocular** serán algunos de los síntomas acompañantes<sup>3-8</sup>.

En las leucemias, la **prevalencia informada de afectación oftalmológica** es más frecuente, y oscila entre el 30-90%<sup>9</sup>. Esta está causada por infiltración directa de células neoplásicas, o por complicaciones indirectas secundarias a **discrasias hematológicas** (trombocitopenia, anemia, leucoembolización o estado de hiperviscosidad), que se manifiesta principalmente como **hemorragia intrarretiniana**<sup>2</sup>.

Puede producir **patología de párpados, órbita y anejos** (como un tumor mielóide extramedular o cloroma, que más comúnmente induce proptosis), **patología de superficie ocular** con presencia de ojo rojo, **patología intraocular y retiniana y patología neuro-oftálmica**

con visión borrosa y la aparición de escotomas en el campo visual. La afectación leucémica intraocular se ha asociado con enfermedad del SNC en el 50% de los casos, y la incidencia es mayor con **afectación del segmento posterior**<sup>2,3,9-11</sup>.

**Los linfomas** también ocasionan daño orgánico y manifestaciones oftalmológicas por la infiltración directa de las **estructuras oculares o por la presencia de masas intraorbitarias (linfoma intraocular vítreo-retiniano primario)**, aunque hay descritos casos de **patología uveal** (linfomas coroides, linfomas de iris y linfoma de cuerpo ciliar), **patología de anejos oculares** que pueden afectar la conjuntiva, glándulas lagrimales, tejidos blandos de la órbita o los párpados y **retinopatía o neuropatía óptica** paraneoplásicas<sup>12-14</sup>. Los linfomas que afectan el ojo y las estructuras circundantes son raros, representando menos del 10% de los linfomas extraganglionares<sup>15</sup>.

Por todo ello, y debido a la localización anatómica, a las limitaciones para llevar a cabo procedimientos invasivos, a la posibilidad de realizar biopsias conjuntivas y vítreas en el momento oportuno y al deseo de preservar la visión, tanto el **diagnóstico como el tratamiento de signos y síntomas oftalmológicos consecuencia de neoplasias hematológicas** plantean desafíos específicos y requieren una estrecha colaboración **entre oftalmólogos y hematólogos**. Es necesaria la **derivación correcta, el seguimiento y la evaluación oftalmológica interdisciplinaria** periódica, para optimizar la atención de apoyo y mejorar la calidad de vida de estos pacientes<sup>1,4,5,10,16</sup>.

#### MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS DERIVADAS DE LOS TRATAMIENTOS ANTINEOPLÁSICOS

La administración de **fármacos antineoplásicos sistémicos** puede ocasionar alteraciones oftalmológicas graves, invalidantes e irreversibles. Las graves, son poco frecuentes, aunque están aumentando con la introducción en los últimos años de terapias dirigidas. Algunos trastornos pueden ser manejados exclusivamente con medidas sintomáticas y no implican la suspensión del tratamiento mientras en otros se requiere el cese inmediato del mismo<sup>17-27</sup>.

Existen escalas que establecen el grado de toxicidad producidas por los tratamientos antineoplásicos. Una

### 3. INTRODUCCIÓN

de las más utilizadas es la **Common Terminology Criteria Adverse Events del National Cancer Institute (NCI-CTCAE)**<sup>18</sup>.

Algunos ejemplos de **eventos adversos oftalmológicos asociados a tratamientos para las neoplasias hematológicas** son los producidos por los **inmunomoduladores** que parecen aumentar la frecuencia de **aparición de catarata** en combinación con los corticoides<sup>19,20</sup>; a los **inhibidores de proteosoma** en los que habría que descartar la posibilidad de aparición de una leucoencefalopatía multifocal progresiva<sup>21,22</sup> o herpes zóster<sup>22</sup> además de visión borrosa, ojo seco, conjuntivitis y cataratas<sup>23</sup>; a los **anticuerpos monoclonales anti-CD38** con eventos relacionados con la infusión, en forma de edema conjuntival, efusiones uveales o hasta glaucomas agudos; a los **anticuerpos conjugados anti-BCMA** (antígeno de maduración de células B) con cambios microquísticos epiteliales en la córnea; a los **inhibidores de la exportina XPO-1** con episodios de visión borrosa hasta en un 20% de los casos tratados<sup>24,25</sup> y evolución de cataratas en un 12% de los casos<sup>26</sup>; y a los **inhibidores tirosin-quinasa** con edema periorbitario leve/moderado, epífora, hemorragias subconjuntivales y retinianas.

Además, muchos de los **agentes quimioterapéuticos** empleados en el tratamiento de neoplasias hematológicas provocan eventos adversos a **nivel oftalmológico** (cisplatino: neurorretinianos; ciclofosfamida: visión borrosa, queratoconjuntivitis sicca, blefaroconjuntivitis y pupilas puntiformes; citarabina: microquistes corneales, uveítis anterior, exacerbación de retinopatía por radiación; etc.)<sup>17</sup>.

Las **toxicidades oftalmológicas relacionadas con los corticosteroides** son relativamente comunes y están claramente descritas. La complicación más característica es el desarrollo de **cataratas subcapsulares**

**posteriores**. Otros eventos adversos comunes son la visión borrosa, la miopía inducida, las hemorragias subconjuntivales y/o retinianas, las parálisis de los músculos extraoculares miopáticos, el exoftalmos, la decoloración y adelgazamiento de la esclera, el glaucoma cortisónico, el edema de papila secundario a pseudotumor cerebral y las infecciones oportunistas<sup>27</sup>.

Las **terapias no farmacológicas** como el trasplante de médula ósea con enfermedad de injerto contra huésped (EICH) y la terapia de células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T) como un **enfoque prometedor** para las neoplasias malignas hematológicas **también pueden producir manifestaciones oftalmológicas secundarias**<sup>28,29</sup>, aunque no serán tratadas en este documento [[Para más información pulse aquí](#)]. Por otro lado, el tratamiento quelante continuado indicado para el manejo de la sobrecarga férrica transfusional en otras enfermedades hematológicas (como las neoplasias hematológicas contempladas en este documento) produce toxicidad ocular, y sus respectivas fichas técnicas y las guías terapéuticas recomiendan evaluación ocular al inicio y al menos una vez al año<sup>30,31</sup>.

En definitiva, cuando un paciente que recibe tratamiento antitumoral presenta **signos y síntomas oftalmológicos específicos** es imprescindible aclarar si se deben a la neoplasia o a su tratamiento. Comprender los **eventos secundarios oftalmológicos ayudarán al oftalmólogo y al hematólogo** a reconocerlos de forma temprana e intervenir de manera precoz e individualizada<sup>17</sup>.

La **anticipación de diversas toxicidades relacionadas con el tratamiento** también puede brindar a los especialistas la oportunidad de desarrollar **estrategias de intervención** que podrían minimizar o eliminar un evento secundario esperado. Se deben examinar a los pacientes al inicio y durante el tratamiento antineoplásico<sup>17</sup>.

## 3. INTRODUCCIÓN

### BIBLIOGRAFÍA

- Bouazza M, Youssefi H, Bouanani N. Ocular Manifestations in Hematological Disorders. *Cureus*. 2022 Aug 12;14(8):e27941.
- El Salloukh NA, Hage DG, Bashshur AZ, *et al*. Early Ophthalmological Manifestations of Acute Myeloid Leukemia: Current Perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2022 Jul 1;16:2119-2127.
- Denier M, Tick S, Dubois R, *et al*. Hidden in the Eyes-Re-occurrence of Systemic Hemopathies Reportedly "In Remission": Six Cases and Review of Literature. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Mar 21;58(3):456.
- Balderman SR, Lichtman MA. Unusual Manifestations of Monoclonal Gammopathy: I. Ocular Disease. *Rambam Maimonides Med J*. 2015 Jul 30;6(3):e0026.
- Dammacco R, Merlini G, Lisch W, *et al*. Amyloidosis and Ocular Involvement: an Overview. *Semin Ophthalmol*. 2020 Jan 2;35(1):7-26.
- Lisch W, Wasielica-Poslednik J, Kivelä T, *et al*. The Hematologic Definition of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance in Relation to Paraproteinemic Keratopathy (An American Ophthalmological Society Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2016 Aug;114:T7. Erratum in: *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2016 Aug;114:T7C1.
- Bonavolontà G, Strianese D, Grassi P, *et al*. An analysis of 2,480 space-occupying lesions of the orbit from 1976 to 2011. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2013 Mar-Apr;29(2):79-86.
- Eslami M, Rossmann D, Rasmussen S, *et al*. Localized ocular crystal-storing histiocytosis and associated lymphoma - Report of two cases and review of literature. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2022 Feb 4;25:101341.
- Hafeez MU, Ali MH, Najib N, *et al*. Ophthalmic Manifestations of Acute Leukemia. *Cureus*. 2019 Jan 7;11(1):e3837.
- Yassin MA, Ata F, Mohamed SF, *et al*. Ophthalmologic manifestations as the initial presentation of chronic myeloid leukemia: A review. *Surv Ophthalmol*. 2022 Mar-Apr;67(2):530-543.
- Sharma T, Grewal J, Gupta S, *et al*. Ophthalmic manifestations of acute leukaemias: the ophthalmologist's role. *Eye (Lond)*. 2004 Jul;18(7):663-72.
- Zhuang L, Lai J, Chen K, *et al*. Intraocular involvement is associated with a high risk of disease relapse in primary central nervous system lymphoma. *Oncol Rep*. 2019 Jan;41(1):397-404.
- Sarkar P, Mehtani A, Gandhi HC, *et al*. Paraneoplastic ocular syndrome: a Pandora's box of underlying malignancies. *Eye (Lond)*. 2022 Jul;36(7):1355-1367.
- Bhavsar KV, Hedges T, Thirkill CE, *et al*. Paraneoplastic retinopathy associated with systemic follicular cell lymphoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2015 Mar;46(3):373-6.
- Fend F, Ferreri AJ, Coupland SE. How we diagnose and treat vitreoretinal lymphoma. *Br J Haematol*. 2016 Jun;173(5):680-92.
- Adaniya A, Luciano AD, Alvarado-Villacorta R, *et al*. Serous retinal detachment as a sign of leukemic choroidopathy: A systematic review. *Surv Ophthalmol*. 2022 Jan-Feb;67(1):149-167.
- Omoti AE, Omoti CE. Ocular toxicity of systemic anticancer chemotherapy. *Pharm Pract (Granada)*. 2006 Apr;4(2):55-9.
- Common Terminology Criteria Adverse Events of the National Cancer Institute. NCI-CTCAE. [Internet] 2006 [Último acceso marzo 2023]. Disponible en: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf)
- Ficha técnica lenalidomida. Disponible en [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
- Ficha técnica pomalidomida. Disponible en [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imnovid-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imnovid-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
- Strömmland K, Miller MT. Thalidomide embryopathy: revisited 27 years later. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1993 Apr;71(2):238-45.
- Sawicki CP, Climans SA, Hsia CC, *et al*. Progressive multifocal leukoencephalopathy during ixazomib-based chemotherapy. *Curr Oncol*. 2018 Feb;25(1):e99-e102.
- Grob SR, Jakobiec FA, Rashid A, *et al*. Chalazia associated with bortezomib therapy for multiple myeloma. *Ophthalmology*. 2014 Sep;121(9):1845-7.e3.
- Bausell RB, Soleimani A, Vinnett A, *et al*. Corneal Changes After Belantamab Mafodotin in Multiple Myeloma Patients. *Eye Contact Lens*. 2021 Jun 1;47(6):362-365.
- Chen C, Siegel D, Gutierrez M, *et al*. Safety and efficacy of selinexor in relapsed or refractory multiple myeloma and Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2018 Feb 22;131(8):855-863.
- Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, *et al*. Oral Selinexor-Dexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2019 Aug 22;381(8):727-738.
- Grosicki S, Simonova M, Spicka I, *et al*. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10262):1563-73.



### 3. INTRODUCCIÓN

---

28. Suarez Montero JC, Caballero Gonzalez AC, Martín Aguilar L, *et al.* Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome: A therapeutic approach in the critically ill. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2020 Aug 29:S0210-5691(20)30244-8. English, Spanish.
29. Trindade M, Rodrigues M, Pozzebon ME, *et al.* A plethora of ocular surface manifestations in a multidisciplinary ocular graft-versus-host disease unit. *Sci Rep*. 2022 Sep 23;12(1):15926.
30. Azevedo González-Oliva M, Yangüela Rodilla J. Complicaciones oculares. En: López Rubio M, Morado Arias M, Ricard Andrés MP, *et al.* *Guía de Enfermedad de Células Falciformes*. Madrid: MEDEA, Medical Education Agency, S. L.; 2021. p. 161-166.
31. Ficha técnica deferasirox. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/exjade-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/exjade-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].

## 4. METODOLOGÍA

En la práctica clínica diaria del especialista que maneja neoplasias hematológicas puede ser necesario remitir al paciente a una **evaluación oftalmológica** para el diagnóstico, el tratamiento o el seguimiento de una posible manifestación aparecida durante el curso de la enfermedad o como consecuencia del tratamiento antineoplásico. A veces, la manifestación oftalmológica se presenta antes de la confirmación del diagnóstico oncohematológico. En este posible escenario, pueden surgir dudas al decidir en qué casos y cuándo sería aconsejable la derivación del paciente entre especialistas y con qué urgencia debería hacerse, por lo que **es necesario reconocer los posibles eventos oftalmológicos** para poder intervenir de manera precoz e individualizada, **siendo fundamental una estrecha colaboración entre oftalmólogos y hematólogos**.

Con **el presente documento, y fundamentándose en una metodología mixta** de revisión-análisis-elaboración, se pretende dar respuesta a ciertas preguntas clínicas, elaboradas ad-hoc sobre los **signos y síntomas oftalmológicos derivados de la neoplasia hematológica y manifestaciones oftalmológicas derivadas de los tratamientos antineoplásicos, con el fin de formular recomendaciones** que puedan ayudar en su práctica clínica diaria a los especialistas implicados en la toma de decisiones.

El documento cuenta con el aval de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) y la Sociedad Española de Oftalmología (SEO), y ha sido desarrollado por un grupo de asesores especialistas en Oftalmología y Hematología/Hemoterapia.

### Coordinadores y asesores de la SEHH

- Coordinador/a:
  - María Victoria Mateos Manteca. Presidenta Electa Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Servicio Hematología, Hospital de Salamanca.
- Asesores:
  - María Luz Amigo. Servicio Hematología, Leucemia. Hospital Morales Meseguer. Murcia.
  - Felipe de Arriba de la Fuente. Servicio Hematología, Mieloma Múltiple. Hospital Morales Meseguer. Murcia.
  - María Jesús Blanchard Rodríguez. Servicio Hematología, Mieloma Múltiple. Hospital Univ. Ramón y Cajal. Madrid.

- Alejandro Martín García-Sancho. Servicio Hematología, Linfoma. Hospital Clínico de Salamanca.

### Coordinadores y asesores de la SEO

- Coordinador/a:
  - José Manuel Benítez del Castillo. Vicepresidente Sociedad Española de Oftalmología. Servicio Oftalmología, Hospital Clínico. Madrid.
- Asesores:
  - Nicolás Alejandro Alba. Servicio Oftalmología, Córnea y Superficie Ocular. Hospital Fundación Jiménez Díaz. Madrid.
  - Ester Carreño Salas. Servicio Oftalmología, Retina. Hospital Fundación Jiménez Díaz. Madrid.
  - David Galarreta Mira. Servicio Oftalmología, Superficie Ocular. Hospital Clínico Universitario. Valladolid.
  - Marco Sales. Servicio Oftalmología, Párpado. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Los pasos para la elaboración del presente documento de consenso fueron los siguientes:

1. Como punto de partida de la iniciativa, el grupo de asesores de ambas especialidades **definió el alcance del documento** y se realizó un **análisis de la evidencia actual** sobre los signos y síntomas oftalmológicos asociados a las neoplasias y los eventos adversos oftalmológicos asociados a los tratamientos de las neoplasias.
2. Una vez **seleccionados los puntos clave** sobre los signos y síntomas y los eventos adversos, se **validó el plan de trabajo** para la realización del documento estableciendo los objetivos, roles y funciones.
3. Los asesores, distribuidos en parejas, **trabajaron en base a la evidencia disponible y su experiencia** para dar respuesta a los siguientes interrogantes:
  - **Manifestaciones oftalmológicas derivadas de la neoplasia hematológica (signos y síntomas):** ¿Cómo se identifican? ¿Cómo se manejan? ¿Necesitan seguimiento, y en caso de que sí, cuál?
  - **Manifestaciones oftalmológicas derivadas de los tratamientos antineoplásicos:** ¿Cómo se identifican? ¿Cómo se manejan? ¿Necesitan seguimiento, y en caso de que sí, cuál?
4. Una vez **recibidos los contenidos y compilados en un documento**, se hizo una reunión de puesta en

## 4. METODOLOGÍA

---

común para la revisión del trabajo conjunto, la elección de puntos críticos para debatir y la priorización de aseveraciones para el cuestionario.

5. Las aseveraciones en forma de cuestionario online se enviaron a los miembros de la SEHH y la SEO para que mostraran su acuerdo y consenso. Para ello

puntuaron el nivel de acuerdo según una escala de Likert de 9 puntos para cada una de las afirmaciones planteadas.

6. Según el acuerdo con el consenso alcanzado en el grado de acuerdo, se plantearon una serie de **recomendaciones** que se plasman en este documento.

## 5. GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

**Dr. Nicolás Alejandro** (Oftalmología), **Dr. Felipe de Arriba** (Hematología), **Dra. M<sup>a</sup> Jesús Blanchard** (Hematología), **Dr. David Galarreta** (Oftalmología)

Con el término de gammapatías monoclonales (GM) englobamos un conjunto de entidades clínicas que se caracterizan por la proliferación clonal de células de la serie linfóide B en los últimos estadios de maduración y que, en la mayoría de las ocasiones, se acompaña de la producción de una paraproteína o componente monoclonal (CM) que podemos identificar en la sangre y/u orina. Dentro de este grupo hay entidades claramente neoplásicas como el Mieloma Múltiple (MM), la Macroglobulinemia de Waldenström y algunos linfomas con capacidad de producir la inmunoglobulina monoclonal, y otros cuadros con un comportamiento habitualmente banal, como es el caso de la Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto (GMSI)<sup>1</sup>.

Las GM ocasionan daño orgánico a través de cinco mecanismos patogénicos que, pueden condicionar la aparición de signos y síntomas oculares específicos. Los mecanismos a los que nos referimos son<sup>2</sup>:

- Crecimiento tumoral, como en el caso de los plasmocitomas, ya sean paraesqueléticos (a partir de una lesión ósea) o extramedulares (sin contacto con una lesión ósea), o por infiltración del SNC con expresión a nivel ocular.
- Concentración elevada de inmunoglobulina y estado de hiperviscosidad plasmática.
- Efecto biológico de la paraproteína (independientemente de su cuantía) como ocurre en la amiloidosis, la queratopatía cristalina, la GM con alta afinidad por cobre, la histiocitosis por almacenamiento de cristales y, aunque su patogenia no es bien conocida, la maculopatía por paraproteína<sup>3</sup>.
- Cuadro paraneoplásico a partir de mediadores liberados por las células tumorales como ocurre en el síndrome de POEMS (*polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal component and skin changes*).
- Inmunodeficiencia.

### 5.1. MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS DERIVADAS DE UNA GAMMAPATÍA MONOCLONAL

La afectación ocular en las GM no es un hallazgo frecuente, pero es relevante tener presente estos cuadros clínicos porque:

- El oftalmólogo debe ser consciente de que ante determinados hallazgos exploratorios, y a pesar de que el paciente no esté diagnosticado de un cuadro sistémico relacionado con las GM, estará justificada la realización de una analítica específica para descartar la presencia de una paraproteína. En estas circunstancias, los estudios biológicos mínimos a realizar deben incluir un proteinograma en suero, un uroproteinograma en orina de 24 horas y la cuantificación de cadenas ligeras libres en suero.
- El hematólogo debe conocer que en el seguimiento de los pacientes con paraproteínas, aunque sean cuadros “benignos” como las gammapatías monoclonales de significado incierto (GMSI), se pueden desarrollar problemas oculares graves<sup>4</sup> relacionados que se beneficiarán de una evaluación e intervención terapéutica precoz por parte de oftalmología.

No hay manifestaciones clínicas oculares específicas que orienten hacia una etiología concreta o una patogenia determinada, de manera que ante la presencia de signos o síntomas oculares va a ser imprescindible una valoración oftalmológica y, si procede, acompañada de exploraciones complementarias apropiadas para la correcta evaluación del cuadro.

A continuación, se presentan los hallazgos clínicos más característicos de la afectación ocular en el contexto de las GM y su manejo por localización.

### PATOLOGÍA INTRAOCULAR

#### Masas y lesiones ocupantes de espacio (LOE)

La afectación ocular o de elementos anejos por LOEs relacionadas con la GM no es una situación frecuente, por lo que siempre hay que tener presente la posibilidad de que esta tenga otro origen<sup>5</sup>.

Dentro de las GM los cuadros que pueden generar masas y LOEs son:

- los plasmocitomas<sup>5</sup>,
- lesiones por amiloidosis<sup>6</sup>,
- la histiocitosis por almacenamiento de cristales, en la que se produce un acúmulo de cristales de paraproteína monoclonal, generalmente cadena

## 5. GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

ligera Kappa, en los lisosomas del sistema mononuclear fagocítico<sup>3,7</sup>.

Lo más habitual es que las manifestaciones oftalmológicas de estas entidades se sumen a otras a nivel sistémico, y que exista un diagnóstico previo al inicio de la clínica ocular, pero no siempre será así.

### Signos y síntomas

La expresión clínica va a variar dependiendo de la localización de la lesión y de las estructuras adyacentes afectadas: deformidad, daño neurológico, infiltración de músculos extraoculares, compresión de nervio óptico, etc.

La pérdida de visión, diplopía, escotomas, limitación de la movilidad del globo ocular, protrusión ocular serán alguno de los síntomas acompañantes.

### Manejo y seguimiento

La exploración oftalmológica, junto con las técnicas de imagen apropiadas (Tomografía Axial Computarizada (TAC), Resonancia Magnética Nuclear (RMN)) va a precisar la localización de la lesión y permitirá establecer una correlación con la sintomatología referida por el paciente.

La toma de muestra y el análisis anatomopatológico será el procedimiento que nos proporcionará el diagnóstico de certeza de la etiología de las LOEs. Sin embargo, la localización o el riesgo de morbilidad va a condicionar que este proceder no siempre sea la opción más favorable. En este sentido, se recomienda que, antes de la maniobra invasiva para la biopsia, se valoren las siguientes medidas:

- Descartar que exista un cuadro sistémico con el que se justifiquen los hallazgos de la valoración oftalmológica, o que cuente con lesiones de más fácil acceso.
- Si no hay un diagnóstico previo y la exploración oftalmológica sugiere que puede corresponder a manifestaciones de GM, completar con un estudio biológico para descartar la presencia de una paraproteína.
- Como es previsible que el tamaño de la muestra sea reducido, consensuar con el Servicio de Anatomía Patológica y de Citometría de Flujo el procedimiento a seguir para obtener la máxima rentabilidad en su procesamiento.

La medida terapéutica fundamental es el tratamiento de la GM subyacente. Desde el punto de vista local, puede estar justificada la realización de intervenciones dirigidas a mejorar el control sintomático. En el caso de los plasmocitomas o la amiloidosis, puede utilizarse la radioterapia local para reducir el tamaño de la lesión o disminuir el riesgo de recurrencia.<sup>6</sup>

## PATOLOGÍAS DE LA SUPERFICIE OCULAR

### Queratopatía

#### Signos y síntomas

Los síntomas más habituales de la afectación corneal por GM son la pérdida de agudeza visual y la fotofobia; no obstante, también hay pacientes asintomáticos y no siempre la afectación es bilateral.

Puede ocurrir en casos con criterios de GMSI y, cuando es así, se incluye dentro del espectro de la GM de significado clínico (GM de significado ocular en este caso)<sup>8</sup>.

Hay dos entidades clínicas:

Queratopatía Cristalina (queratopatía paraproteinémica, opacificación corneal asociada a GMSI)<sup>3,8</sup>

Es un cuadro relativamente frecuente, aunque inferior al 1% de los casos de GM, y lo más habitual es que el CM sea IgG-Kappa. Diversos estudios han descrito un aumento de la densitometría corneal anterior, central y posterior medida con Pentacam HR (Oculus GmbH) en pacientes con GM que presentaban la córnea, aparentemente transparente, en la exploración con lámpara de hendidura, lo que sugiere que en la mayoría de los casos exista un depósito subclínico<sup>9</sup>. Sin embargo, se desconoce por qué algunos desarrollan depósitos en forma de cristales de inmunoglobulina monoclonal, que son los responsables del daño corneal<sup>10</sup>. En ocasiones, conduce a la opacificación e irregularidad corneales, que pueden adquirir formas numulares, de parches o en *lattice*, incluso con neovasos simulando una queratitis intersticial<sup>11</sup>. Además de las discrasias de células plasmáticas (GMSI y MM), la queratopatía cristalina puede aparecer en el contexto de otras entidades como crioglobulinemias, algunos linfomas y enfermedades autoinmunes. Ante la presencia de cristales corneales sin una causa conocida asociada debe realizarse un estudio biológico para descartar la presencia de una paraproteína<sup>12,13</sup>. En caso de un resultado positivo, se debe remitir al Servicio de Hematología para completar la valoración. El uso de corticoides tópicos no tiene ninguna influencia en la evolución de los depósitos, mientras que el control de los niveles de paraproteína en suero parece ser el único parámetro que incide en el comportamiento de la queratopatía. Por este motivo, el abordaje terapéutico fundamental de este cuadro es el manejo de la enfermedad subyacente por parte de Hematología<sup>11,14</sup>. Si la enfermedad corneal afecta a la calidad de vida del

## 5. GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

paciente, a pesar de que exista riesgo de recidiva, se debe considerar la eliminación quirúrgica de la opacidad en función de la profundidad de esta. La ablación con láser excimer puede ser muy útil en depósitos superficiales. Para depósitos más profundos se debe considerar la realización de una queratoplastia lamelar anterior profunda (DALK, del inglés *deep anterior lamellar keratoplasty*) o incluso una queratoplastia penetrante, aunque la recurrencia en poco tiempo es frecuente si los niveles de paraproteína se mantienen altos<sup>11,15</sup>. Si esta fracasa, ante cegueras bilaterales, el tratamiento de elección sería la queratoprótesis<sup>16</sup>.

### Gammapatía con alta afinidad por cobre<sup>3</sup>

El mecanismo patogénico implica a la paraproteína que tiene capacidad de fijar cobre, lo que condiciona un aumento de cobre en sangre y su depósito en la córnea y cápsula anterior del cristalino. En este caso, la ceruloplasmina es normal, los niveles de cobre en orina están normales o ligeramente elevados, y difieren los hallazgos exploratorios con lámpara de hendidura con respecto a la enfermedad de Wilson<sup>3</sup>. En la gammapatía con alta afinidad al cobre aparece un depósito amarillo-marrón oval o redondeado a nivel central o paracentral formada por depósitos que pigmentan la membrana de Descemet<sup>17</sup>. Sin embargo, en la enfermedad de Wilson, en el 95% de los pacientes aparece el anillo de Kayser-Fleischer. También es amarillo-marrón y se encuentra a nivel de la membrana de Descemet, pero el depósito empieza en la periferia, en la línea de Schwalbe y progresa hacia el centro desde los 360° y sin dejar un espacio claro entre el depósito y el limbo, los casos más precoces se pueden diagnosticar mediante gonioscopia ya que la biomicroscopía estándar puede ser normal<sup>18</sup>.

### **Manejo y seguimiento**

La estrategia terapéutica pasa por el tratamiento de la GM. Sin embargo, esta decisión debe tener en cuenta que en ocasiones el cuadro hematológico se corresponde con una GMSI o, en el caso de la gammapatía con alta afinidad por cobre, que las evidencias que soportan estas medidas son escasas. En cualquier caso, el tratamiento sistémico puede estabilizar o mejorar la queratopatía. Si se opta por un tratamiento local, como el trasplante de córnea, existe riesgo de recidiva, especialmente si persiste el CM<sup>3</sup>.

## PATOLOGÍA RETINIANA

### **Retinopatía**

Los síntomas más frecuentes de la afectación de la retina son las alteraciones de la visión. Los mecanismos, por el que se puede ver afectada la retina en el contexto de las GM, son muy variables y requieren una valoración y manejo específico.

### Hiperviscosidad plasmática<sup>19</sup>

### **Signos y síntomas**

Resultado de un nivel excesivo de la paraproteína, que ocasiona hiperviscosidad con su clásica triada de sangrado mucoso, alteraciones visuales y manifestaciones neurológicas. Existe una amplia variabilidad individual sobre el nivel de paraproteína capaz de ocasionar el cuadro de hiperviscosidad, pero es bien conocido que su frecuencia es mayor con el CM IgM y es excepcional con valores inferiores a 4 g/dl. Con clínica de síndrome de hiperviscosidad o un CM IgM en suero superior a 3 g/dl se referirá al oftalmólogo para la realización de una fundoscopia<sup>20</sup>.

La valoración inicial del cuadro requiere la realización de un fondo de ojo para constatar hallazgos consistentes con hiperviscosidad como edema papilar, tortuosidad y dilatación venosa y edema macular acompañado de hemorragias retinianas (trombosis venosa). También es relativamente frecuente la presencia de múltiples desprendimientos serosos de la retina que pueden afectar a la mácula, debidos a la extravasación de IgM al espacio subretiniano y el consiguiente acúmulo de líquido por presión osmótica. Una vez descartadas otras causas que, como hipertensión o diabetes también pueden ocasionar cambios en la fundoscopia, la presencia de signos de hiperviscosidad en el fondo de ojo justifica el inicio del tratamiento específico por parte de Hematología<sup>19</sup>.

### **Manejo y seguimiento**

Es bien conocido que el empleo de tratamientos basados en rituximab para el tratamiento de la Macroglobulinemia de Waldenström puede ocasionar un incremento transitorio de la cifra de IgM asociado a manifestaciones clínicas de hiperviscosidad<sup>20</sup>.

El oftalmólogo debe recordar que ante la presencia de una oclusión venosa en ausencia de los factores de riesgo clásicos (hipertensión arterial, diabetes mellitus o dislipemia) y elevación de VSG (velocidad de sedimentación globular) hay que descartar la presencia de

## 5. GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

alteraciones hematológicas<sup>21</sup>. El manejo de la oclusión venosa en este contexto no es diferente del manejo habitual de las mismas que dependerá del grado de isquemia y la presencia/ausencia de edema macular asociado.

*Papiledema (Síndrome de POEMS)*<sup>22</sup>

### Signos y síntomas

El síndrome de POEMS es un cuadro paraneoplásico que se relaciona con la sobreproducción de citoquinas como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) en pacientes que presentan una discrasia de células plasmáticas. La presencia de papiledema es un hallazgo característico que no siempre produce síntomas en el paciente.

### Manejo y seguimiento

En todos los pacientes diagnosticados de síndrome de POEMS es necesario la realización de una exploración oftalmológica completa y, según los hallazgos, un seguimiento apropiado. El tratamiento será el específico de la hemopatía subyacente.

*Maculopatía por paraproteína*<sup>3,23,24</sup>

Enfermedad que resulta de la acumulación de líquido subretiniano que condiciona una disminución de la agudeza visual. Su patogenia no es bien conocida, es más frecuente en la Macroglobulinemia de Waldenström, aunque también se han descrito en casos de MM y GMSI. Puede asociarse a retinopatía por hiperviscosidad.

Como forma muy grave de la maculopatía por paraproteína puede producirse el desprendimiento seroso de retina<sup>25</sup>.

*Oclusión de la vena central de la retina*

Se caracteriza por la pérdida de visión del ojo afectado, que puede ser brusca o de instauración paulatina. En el contexto de las GM se relaciona con la hiperviscosidad plasmática<sup>21</sup>.

*Infiltración de sistema nervioso central (SNC)*

La infiltración del SNC en las GMs es un evento infrecuente que generalmente se asocia a fases avanzadas de la enfermedad, y puede tener su expresión a nivel ocular. Cuando esto ocurre, las manifestaciones clínicas son muy variables (pérdida de agudeza visual, escotomas, diplopía, afectación de pares craneales, etc.).

### 5.2. MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS DERIVADAS DE LOS TRATAMIENTOS ANTINEOPLÁSICOS PARA GAMMAPATÍA MONOCLONAL

A continuación, se describen los efectos adversos más comunes que aparecen con los tratamientos antineoplásicos más comúnmente empleados para el MM. Se agrupan por familias y se describe de acuerdo con la siguiente estructura: Identificación, manejo, seguimiento.

#### INMUNOMODULADORES

##### • ▼ Lenalidomida

Se ha descrito una mayor incidencia de catarata en pacientes tratados con lenalidomida<sup>26</sup>.

##### Identificación

Se ha descrito una mayor incidencia de aparición de cataratas en pacientes que reciben lenalidomida en combinación con dexametasona<sup>26,27</sup>, especialmente cuando se administra durante largos periodos. Puede que la lenalidomida tenga un efecto aditivo sobre el ya conocido de la dexametasona en la aparición de cataratas.

La sintomatología de la catarata es la aparición de visión borrosa progresiva, en general asociada a deslumbramiento.

##### Manejo

El tratamiento de la catarata es quirúrgico en el momento que interfiera con la calidad de vida y visión del paciente.

##### Seguimiento

Es recomendable la revisión periódica de la visión y la exploración en la lámpara de hendidura para el seguimiento y valoración quirúrgica si fuese preciso.

La lenalidomida es teratogénica por lo que puede causar malformaciones congénitas cuando se administra en mujeres embarazadas provocando alteraciones del desarrollo visual en el feto como pueden ser el coloboma de úvea y de nervio óptico, combinados o aislados. De manera más excepcional pueden aparecer microftalmos, glaucoma congénito, dermoides o ametropías altas<sup>26</sup>.

##### • ▼ Talidomida<sup>28, 29</sup>

Los efectos adversos oculares por el tratamiento con talidomida son teratogénicos. Entre ellos destacan el síndrome de Duane, las parálisis faciales, las "lágrimas de cocodrilo" por inervación aberrante<sup>30, 31</sup>.

## 5. GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

### • ▼ Pomalidomida<sup>32</sup>

No está descrita toxicidad ocular en ficha técnica ni en la literatura de la pomalidomida específicamente, aunque parece aumentar la frecuencia de aparición de catarata en combinación con los corticoides. No se puede descartar que la aparición de cataratas se deba a los corticoides.

### INHIBIDORES DEL PROTEOSOMA

#### • Efectos adversos oculares comunes de los inhibidores del proteosoma:

En general, hay que destacar que en todo paciente en tratamiento con inhibidores del proteosoma que presente disminución de la visión asociada a otros síntomas neurológicos/síntomas cognitivos, habría que descartar una leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Igualmente, el tratamiento con inhibidores del proteosoma aumenta el riesgo de herpes zóster, incluyendo la forma ocular<sup>33</sup>.

#### Identificación

El herpes zóster oftálmico ocurre por la afectación de la primera rama del trigémino. La afectación casi siempre es unilateral, aunque hay casos descritos de afectación bilateral. Típicamente cursa con un dolor u hormigueos en la zona que puede preceder a la aparición de lesiones dérmicas en forma de vesículas que se acaban rompiendo y cicatrizando en forma de postilla. La afectación de la punta de la nariz, lo que implica la afectación de la rama nasociliar, marca la posibilidad de afectación ocular simultánea.

Hasta un cuarto de los pacientes con MM tratados con bortezomib pueden desarrollar herpes zóster. La edad mayor de 65 años, la linfocitopenia antes del tratamiento, la neutropenia antes del tratamiento, la puntuación ECOG  $\geq 2$ , la administración concomitante de ciclofosfamida y la ausencia de terapia antiviral preventiva se asociaron con la aparición del herpes zóster<sup>34</sup>.

#### Manejo y seguimiento

La incidencia de herpes zóster es menor en los pacientes tratados con bortezomib si se realiza profilaxis antiviral con famciclovir, valaciclovir o aciclovir en comparación con el grupo de observación. La eficacia de ambos fármacos es similar cuando comparamos el

grupo de famciclovir oral intermitente y el grupo de aciclovir oral continuo. Sin embargo, la toxicidad hepática y renal es menor en el grupo de famciclovir intermitente. El uso profiláctico de agentes antivirales es un factor protector para la reactivación del virus varicela-zóster<sup>35</sup>.

Existen igualmente casos en tratamiento con ixazomib que tienen una menor incidencia de infecciones por herpes zóster con el uso de antivirales profilácticos<sup>36</sup>.

Desde 2021, en España se recomienda la vacunación profiláctica frente al herpes zóster en estos pacientes<sup>37</sup>.

La afectación de la rama nasociliar obliga a la derivación al oftalmólogo de manera preferente para que dicte la necesidad de más revisiones por posible afectación de las estructuras oculares.

### • ▼ Bortezomib

El efecto adverso ocular más característico de bortezomib es la presencia de chalaziones y blefaritis<sup>38</sup>, y se considera como una reacción adversa posible de acuerdo con la definición de la Organización Mundial de la Salud.

Bortezomib es un inhibidor del proteosoma que inhibe la vía del proteosoma de la ubiquitina que conlleva la acumulación de moléculas proapoptóticas. Bortezomib también influye en vías inflamatorias como la del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B (NF-kB), la de transducción de la señal y activación de la transcripción de las quinasas Janus (JAK/STAT) y la vía de proteínquinas activadas por mitógenos (MAPK), lo que promueve la liberación de citoquinas proinflamatorias, que en los párpados puede provocar brotes inflamatorios que provoquen blefaritis y/o chalazión<sup>39</sup>.

#### Identificación

Los chalaziones son de fácil diagnóstico a simple vista, aunque las blefaritis pueden necesitar de una exploración en la lámpara de hendidura para su confirmación diagnóstica.

El tiempo medio de aparición de los chalaziones es de 3,4 meses desde el inicio del tratamiento con bortezomib<sup>40</sup>.

#### Manejo

El tratamiento ocular permite la resolución del 44% de los chalaziones y de la mayoría de los síntomas de la



## 5. GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

blefaritis. Mientras que el cese del fármaco permite subir al 80% la tasa de éxito en el caso de los chalaziones<sup>41</sup>.

Los chalaziones pueden persistir varios meses después de cesar el tratamiento con bortezomib. No obstante, la prevalencia de la blefaritis suele ser más duradera que los chalaziones desde que se retira el fármaco, siendo una media de 4 meses en el caso de la blefaritis a poco más de dos meses en el caso del chalazión<sup>41</sup>.

El tratamiento con normas de higiene palpebral combinado con antibióticos o esteroides tópicos suelen ser eficaces, aunque es mucho mejor en el momento que se combina con el cese de bortezomib. Sin embargo, el bortezomib se combina normalmente con corticoides sistémicos, y empleados en dosis de 40 mg pueden resolver o impedir la aparición de chalaziones, aunque no lo hacen con dosis de mantenimiento como 10 mg<sup>41</sup>.

Se ha propuesto un algoritmo de tratamiento en el que se refiere al oftalmólogo en el momento que se inicia la terapia. En ese momento, se le educa para seguir las normas de higiene palpebral y reconocer los efectos adversos de bortezomib<sup>41</sup>.

Se debe de comunicar en el momento que aparezcan los efectos adversos, alrededor de los 3 meses después del inicio de la terapia. En ese momento se debe insistir en el uso de compresas calientes y prescribir antibiótico y/o esteroides tópicos en colirio y/o pomada y/o la combinación con antibióticos sistémicos tipo tetraciclina<sup>42</sup>.

### Seguimiento

Si tras 1,5-2 meses no se resuelve, se debe de plantear suspender el tratamiento y sustituirlo por otro inhibidor del proteosoma como carfilzomib o ixazomib. Una vez que se ha resuelto, se puede intentar volver a iniciarlo, pero se suspendería de manera definitiva en el caso de la recidiva. Si a pesar de retirarlo persiste, se debe de intentar un ciclo largo de antibiótico vía oral o si fuese necesario considerar la biopsia para descartar un carcinoma sebáceo<sup>41</sup>.

### • ▼ Ixazomib

Inhibidor del proteosoma oral aprobado por la Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento del MM en recaída o refractario, no comercializado en España<sup>43</sup>.

Se han comunicado un 34% de efectos adversos oculares (6% grado 3) siendo las más frecuentes la visión borrosa, el ojo seco, la conjuntivitis y las cataratas<sup>43</sup>.

### ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI-CD38

#### • ▼ Daratumumab

La mayor parte de los efectos adversos oculares de daratumumab están relacionados con la infusión, y lo hacen en forma de edema conjuntival, efusiones uveales o hasta glaucomas agudos. Daratumumab se dirige al antígeno CD38 de la superficie celular e induce la muerte celular a través de la apoptosis, así como la citotoxicidad y la fagocitosis dependientes del complemento y del anticuerpo, lo que puede ser la causa colateral de sus efectos adversos.

#### Identificación

Se ha documentado la existencia de edema conjuntival tras la infusión en el 1,2% de los tratamientos<sup>44</sup>. En estos, la mayoría de los casos no tiene relevancia clínica, pero están descritos casos de efusión uveal en distintos grados que pueden tener distintas manifestaciones clínicas, desde un cambio miópico en la graduación, por un desplazamiento anterior del cristalino, a efusiones uveales de localización periférica sin apenas significación clínica, o hasta un ataque agudo de glaucoma con cierre angular por la efusión uveal<sup>45</sup>. El diagnóstico definitivo se obtiene con la realización de una biomicroscopía ultrasónica (BMU).

También está descrita la posibilidad de la aparición de una uveítis anterior aguda con la administración de daratumumab<sup>46</sup>.

#### Manejo

Las efusiones uveales se suelen resolver solas en un plazo de una o dos semanas, pero en el caso de que la presión intraocular (PIO) esté aumentada necesita tratamiento antiglaucomatoso para evitar más daños<sup>45</sup>. La aplicación de ciclopléjico tópico también es recomendable<sup>47</sup>.

#### Seguimiento

En los casos en los que ha ocurrido la efusión uveal no se recomienda una nueva infusión, pero si esta fuese necesaria se puede asociar tratamiento antiglaucomatoso tópico preventivo y la infusión del fármaco acompañado de corticoide sistémico<sup>45</sup>. En algunos casos los pacientes desarrollaron la efusión

## 5. GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

uveal al recibir la infusión de daratumumab sin corticoide intravenoso, y en cambio no lo desarrollaron en infusiones previas en las que sí fueron acompañados de corticoides<sup>45,47</sup>.

### ANTICUERPO CONJUGADO ANTI-BCMA

#### • ▼ Belantamab mafodotina

Belantamab mafodotina es un anticuerpo conjugado que contiene belantamab, un anticuerpo monoclonal humanizado afucosilado IgG1k específico para el antígeno de maduración de células B (BCMA) conjugado con mafodotina, maleimidocaproil monometil auristatina F (mcMMAF).

La mafodotina puede originar efectos adversos oftalmológicos reversibles muy característicos que se pueden presentar con cierta frecuencia. El presentar antecedentes de patología ocular no constituye una contraindicación para la administración del tratamiento.

#### Eventos adversos corneales

#### **Identificación**

Los cambios microquísticos epiteliales (MECs) en la córnea son muy característicos de este fármaco<sup>48</sup>, y de aquellos que tienen a la mafodotina como citotóxico<sup>49</sup>.

Los MECs son lesiones quísticas que se pueden apreciar en la lámpara de hendidura en una exploración sencilla. Son fáciles de visualizar y se aprecian mejor mediante retroiluminación iridiana. Se trata de lesiones que típicamente aparecen en córnea desde el limbo y tienen un avance centripeto progresivo. Suelen aparecer tras 1,7 ciclos hasta en un 70% de los pacientes que reciben el tratamiento<sup>50</sup>, que pueden estar asociados, o no, a sintomatología clínica como visión borrosa (25%), ojo seco (15%) y fotofobia (4%)<sup>50</sup>.

La aparición de los MECs puede ir acompañada de cambios refractivos debido a la modificación de los espesores epiteliales conforme la toxicidad del fármaco va evolucionando. La aparición de MECs en las zonas periféricas corneales suelen ir acompañados de un cambio hipermetrópico de la refracción<sup>49</sup>, como si tuviese el mismo efecto el cambio epitelial que una ablación miópica con láser excimer<sup>51</sup>, mientras que conforme van avanzando hacia el centro, el cambio refractivo suele ser de miopización<sup>49</sup>.

Debido a estos cambios en la refracción, es importante la toma de la visión con la mejor refracción posible.

Recientemente, también se ha descrito en un estudio de siete pacientes una disminución de la densidad en los nervios subbasales epiteliales de la córnea con el tratamiento con belantamab mafodotina. La significancia clínica de este hallazgo no parece relevante<sup>52</sup>.

Los eventos adversos graves como los defectos epiteliales persistentes o las queratitis infecciosas también están descritos con el uso de belantamab mafodotina, aunque son extremadamente raros<sup>50</sup>.

#### **Manejo**

Los MECs son reversibles y desaparecen en el momento que interrumpe temporalmente el tratamiento, volviendo la visión a los niveles previos si no hay otra patología acompañante<sup>53</sup>.

Los MECs tienden a recurrir antes y a regresar más lentamente cuantos más ciclos de tratamiento lleve el paciente<sup>53</sup>. De la misma manera los cambios corneales ocurren antes cuanto más alta es la dosis acumulada.

Como tratamiento profiláctico se recomienda el uso de lágrimas artificiales sin conservantes con ácido hialurónico al menos 4 veces al día desde la primera infusión de tratamiento. No se deben de usar lentes de contacto con belantamab mafodotina. No está demostrada la eficacia del tratamiento con corticoides tópicos en los MECs, sin embargo, pueden aliviar la sintomatología de superficie ocular asociada a belantamab mafodotina.

En pacientes con antecedentes de ojo seco se puede valorar tratamiento adicional según las recomendaciones de Oftalmología.

Se recomienda la utilización de una máscara de gel frío durante la infusión del tratamiento para favorecer la vasoconstricción local, pero no ha demostrado disminución de la incidencia de queratopatía<sup>53</sup>.

#### **Seguimiento**

Se recomienda una valoración oftalmológica basal previo al inicio de tratamiento, incluyendo valoración de agudeza visual y examen oftalmológico con lámpara de hendidura<sup>50</sup>. Esta exploración se empleará de referencia y debe programarse de forma preferente para que no retrase el inicio del tratamiento<sup>54</sup>.

Es obligatoria la revisión oftalmológica previa a cada uno de los cuatro primeros ciclos, y cuando esté clínicamente indicado por la sintomatología del paciente<sup>50</sup>.

## 5. GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

Los pacientes con eventos oculares leves pueden continuar con el tratamiento. Si el evento ocular es moderado-severo se debe interrumpir el tratamiento con belantamab mafodotina que se reiniciará cuando el evento adverso se haya resuelto a dosis reducida de 1,9 mg/kg (dosis inicial 2,5 mg/kg)<sup>50</sup>.

### QUIMIOTERAPIA CLÁSICA

Muchos de los agentes quimioterapéuticos empleados en el tratamiento de neoplasias hematológicas provocan efectos adversos a nivel oftalmológico. Aunque son relativamente infrecuentes, los efectos secundarios oftalmológicos pueden ser graves, incapacitantes e irreversibles. Algunos de ellos pueden tratarse sintomáticamente mientras se continúa con la quimioterapia, mientras que otros pueden poner en peligro la visión y justificar la interrupción inmediata del fármaco. En este apartado se describen los efectos de aquellos agentes utilizados en GMs<sup>55</sup>.

#### • Cisplatino

Los efectos adversos oculares por la administración de cisplatino son principalmente neurorretinianos.

#### Identificación

Los efectos adversos oculares descritos por el uso de cisplatino son la visión borrosa inespecífica, la neuritis retrobulbar unilateral y bilateral, el papiledema, la neuritis óptica, la alteración de la visión de los colores, la ceguera cortical y la hemianopsia homónima izquierda transitoria<sup>56</sup>.

La infusión intracarotídea de cisplatino puede originar una pérdida de visión ipsilateral por una isquemia severa de la retina y/o del nervio óptico<sup>57</sup>, una aparición de un síndrome del seno cavernoso y una retinopatía pigmentaria<sup>58</sup>, o incluso se ha descrito una efusión uveal masiva con desprendimiento de retina exudativo e inflamación de los tejidos blandos circundantes con el uso de esta vía<sup>59</sup>.

#### Manejo

La toxicidad retiniana, generalmente manifestada por visión borrosa y percepción alterada del color, se ha descrito en pacientes que recibieron dosis intravenosas altas de cisplatino. Este fenómeno se asocia con cambios en el epitelio pigmentario de la retina en el área macular en casi la mitad de los casos. La visión borrosa suele remitir en el momento que cese

el tratamiento, pero la alteración de la visión de los colores puede persistir varios meses<sup>60</sup>.

La infusión intracarotídea de cisplatino puede resultar en pérdida de la visión ipsilateral irreversible debido a una lesión severa en la retina y/o el nervio óptico.

#### Seguimiento

Los casos severos de afectación neurorretiniana precisan diagnóstico y seguimiento oftalmológico pausado según la gravedad del daño. Debido a los posibles daños severos, especialmente en los casos de infusión intracarotídea, el paciente ha de ser correctamente informado de los riesgos potenciales.

#### • Ciclofosfamida

#### Identificación

Las toxicidades oculares causadas por la ciclofosfamida más características son la visión borrosa, la queratoconjuntivitis sicca, la blefaroconjuntivitis y las pupilas puntiformes<sup>56</sup>.

Se han descrito también casos de epífora tras la administración de ciclofosfamida por una posible estenosis de la vía lagrimal<sup>61</sup>.

#### Manejo

Los episodios de visión borrosa pueden persistir desde una hora hasta 2 semanas tras la infusión de dosis altas de ciclofosfamida, sola o en combinación con otros fármacos, hasta en un 15% de los casos<sup>62</sup>.

La queratoconjuntivitis sicca puede ocurrir hasta en un 50% de los pacientes tratados con ciclofosfamida sola o en combinación con otros agentes<sup>63</sup>, y ha de ir siempre acompañada de una correcta lubricación de la superficie ocular con lágrimas artificiales.

Los casos de epífora suelen ser reversibles tras finalizar el tratamiento, aunque se ha descrito algún caso de estenosis definitiva de los puntos lagrimales<sup>61</sup>.

#### Seguimiento

El seguimiento depende de la gravedad del proceso una vez identificado por el oftalmólogo.

### CORTICOIDES

#### • ▼ Dexametasona y otros corticoides

#### Identificación

Las toxicidades oculares relacionadas con los corti-

## 5. GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

costeroideos son relativamente comunes y están claramente descritas. La complicación ocular más característica es el desarrollo de cataratas subcapsulares posteriores. Otros efectos adversos comunes son la visión borrosa, la miopía inducida (también asociados a la aparición de cataratas), las hemorragias subconjuntivales y/o retinianas, las parálisis de los músculos extraoculares miopáticos, el exoftalmos, la decoloración y adelgazamiento de la esclera, el glaucoma cortisónico, el edema de papila secundario a pseudotumor cerebral y las infecciones oportunistas<sup>56</sup>.

El efecto adverso de la formación de una catarata subcapsular posterior con el uso de corticoides fue descrito por Black en 1960<sup>64</sup>, y desde entonces ha sido ampliamente estudiado. Se manifiesta con una disminución de la visión, generalmente lenta y progresiva, acompañado característicamente de síntomas de deslumbramiento, especialmente en casos de poca iluminación o con luces de frente. Si afectan de forma significativa a la visión se pueden corregir con cirugía (facoemulsificación con implante de lente intraocular).

La dosis y la duración del tratamiento con esteroides son los factores principales de la formación de la catarata<sup>64</sup>. No obstante, hay otros factores que pueden influir como la susceptibilidad individual o el origen étnico, siendo más frecuente en los pacientes hispanos que los caucásicos o con ascendencia africana<sup>56</sup>.

La incidencia general de la aparición de cataratas subcapsulares posteriores por el tratamiento con corticoides sistémicos oscila entre el 10% y el 40%, y hasta el 20% de los pacientes desarrollan discapacidad visual sintomática.

El uso de corticoides tópicos o sistémicos pueden inducir un aumento reversible de la PIO, que puede originar un tipo de glaucoma de ángulo abierto conocido como glaucoma cortisónico. La incidencia es de aproximadamente el 30% de los pacientes tratados<sup>65</sup>. En estos pacientes conocidos como "respondedores esteroides", incluso una pequeña dosis de corticosteroides o una duración breve del tratamiento pueden provocar un aumento desmesurado de la PIO. Es importante identificar a estos pacientes de riesgo y tratar de manera adecuada con terapia antiglaucomatosa, y así evitar daños irreversibles en el nervio óptico<sup>65</sup>. Para prevenir el glaucoma cortisónico, se debe monitorizar la PIO, especialmente en los ciclos largos de corticoides a altas dosis. En ocasiones, puede nece-

sitar tratamiento con fármacos hipotensores tópicos y, muy excepcionalmente, requerir cirugía para bajar la tensión intraocular.

El mecanismo sugerido causante del mismo es una disminución en el drenaje del humor acuoso por un incremento de la resistencia del flujo de salida debido a unos haces trabeculares engrosados, espacios intertrabeculares disminuidos, tejido yuxtacanalicular engrosado, células de la malla trabecular activadas y un aumento de material extracelular amorfogranular en el tejido yuxtacanalicular y bajo el revestimiento endotelial del canal de Schlemm<sup>66</sup>.

Los factores de riesgo para la aparición de un glaucoma cortisónico son la edad avanzada, la susceptibilidad individual y la presencia de un glaucoma previo ya diagnosticado<sup>67</sup>.

La aparición de un glaucoma cortisónico es más característica con la aplicación tópica, periocular o intraocular, hasta tres cuartas partes de los casos, pero también puede ocurrir con la administración sistémica u otras vías<sup>67</sup>. La respuesta hipertensora a los corticoides tópicos depende de la potencia de estos, siendo la máxima para la dexametasona 0,1% tópica, y oscila en un rango de 6-22 mmHg<sup>68</sup>. Por vía sistémica el riesgo es menor que con las vías tópica, intraocular y periocular. No obstante, es importante vigilar a los pacientes tratados con corticoides sistémicos porque la PIO puede aumentar meses o años después del inicio del tratamiento. La presencia de una administración tópica de corticoides tiene un efecto aditivo en el incremento de la PIO más temprana y alta que la esperada por la administración sistémica únicamente<sup>67</sup>.

La coroidopatía serosa central es otro de los efectos adversos de la administración de corticoides, en la que existe una fuerte evidencia de que la vía mineralocorticoide es una vía predominante<sup>69</sup>. Se caracteriza por desprendimientos neurosensoriales agudos o crónicos de la retina, generalmente en el polo posterior, con o sin desprendimientos asociados del epitelio pigmentario de la retina de uno o ambos ojos. Los pacientes perciben síntomas de visión borrosa en su área central con desenfoque.

Normalmente se resuelve espontáneamente, aunque los casos crónicos y recurrentes pueden provocar una pérdida visual significativa. Existen múltiples tratamientos descritos, con eficacia cuestionable, como la terapia fotodinámica de baja fluencia o, la fotocoagulación

## 5. GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

láser, aunque ninguno de ellos presente una evidencia robusta<sup>69</sup>.

### **Manejo**

Ante la falta de evidencia, las guías clínicas (EULAR)<sup>70</sup> recomiendan monitorizar la presión intraocular y vigilar la aparición de un glaucoma en pacientes con factores de riesgo que según dichas guías serían: la presencia de glaucoma, los antecedentes familiares de glaucoma, la alta miopía y la diabetes mellitus. Esta recomendación existe para tratamientos crónicos con corticoides. Estudios pequeños parecen indicar que

los pulsos intravenosos realizados tres días consecutivos no parecen tener un riesgo clínico importante<sup>71</sup>. Algunas guías recomiendan realizar un "screening" anual en todos los pacientes que realicen tratamientos de un año o más de duración<sup>72</sup>.

Ante la falta de evidencia ninguna guía recomienda un esquema concreto de revisiones, ni las pruebas a realizar. Se propone control de la PIO en todos aquellos pacientes en los que se prevea el tratamiento crónico con dosis superiores al equivalente de 10 mg/día de prednisona y en todos los casos de niños en tratamiento crónico con corticoides sistémicos<sup>72-75</sup>.

(▼) Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

## 5. GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

### BIBLIOGRAFÍA

- van de Donk NW, Palumbo A, Johnsen HE, *et al.* European Myeloma Network. The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: recommendations from the European Myeloma Network. *Haematologica*. 2014 Jun;99(6):984-96.
- Fernand J-P, Bridoux F, Dispenzieri A, *et al.* Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood*. 2018 Oct 4;132(14):1478-1485.
- Balderman SR, Lichtman MA. Unusual Manifestations of Monoclonal Gammopathy: I. Ocular Disease. *Rambam Maimonides Med J*. 2015 Jul 30;6(3):e0026.
- Lisch W, Wasielica-Poslednik J, Kivelä T, *et al.* The Hematologic Definition of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance in Relation to Paraproteinemic Keratopathy (An American Ophthalmological Society Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2016 Aug;114:T7. Erratum in: *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2016 Aug;114:T7C1.
- Bonavolontà G, Strianese D, Grassi P, *et al.* An analysis of 2,480 space-occupying lesions of the orbit from 1976 to 2011. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2013 Mar-Apr;29(2):79-86.
- Dammacco R, Merlini G, Lisch W, *et al.* Amyloidosis and ocular involvement: an overview. *Semin Ophthalmol* 2020 Jan 2;35(1):7-26.
- Eslami M, Rossman D, Rasmussen S, *et al.* Localized ocular crystal-storing histiocytosis and associated lymphoma - Report of two cases and review of literature. *m J Ophthalmol Case Rep*. 2022 Feb 4;25:101341.
- Garderet L, Al Hariri M, Wasielica-Poslednik J, *et al.* Monoclonal gammopathy of ocular significance (MGOS) - a short survey of corneal manifestations and treatment outcomes. *Leuk Lymphoma*. 2022 Apr;63(4):984-990.
- Busch C, Koh S, Oie Y, *et al.* Increased corneal densitometry as a subclinical corneal change associated with multiple myeloma. *Eye (Lond)*. 2017 Dec;31(12):1745-1746.
- Ichii M, Koh S, Maeno S, *et al.* Noninvasive assessment of corneal alterations associated with monoclonal gammopathy. *Int J Hematol*. 2019 Oct;110(4):500-505.
- Milman T, Kao AA, Chu D, *et al.* Paraproteinemic Keratopathy: The Expanding Diversity of Clinical and Pathologic Manifestations. *Ophthalmology*. 2015 Sep;122(9):1748-56.
- Li N, Zhu Z, Yi G, *et al.* Corneal Opacity Leading to Multiple Myeloma Diagnosis: A Case Report and Literature Review. *Am J Case Rep*. 2018 Apr 10;19:421-425.
- Tainsh LT, Coady PA, Sinard JH, *et al.* Asymmetric Deep Stromal Keratopathy in a Patient With Multiple Myeloma. *Cornea*. 2017 Mar;36(3):372-374.
- Wang TP, Safran SG, Richter JR, *et al.* Subepithelial corneal immunoglobulin deposition as a manifestation of multiple myeloma: a case report and literature review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014:e39-42.
- Nobacht S, Kusters B, Breukink MB, *et al.* Recurrence of paraproteinemic crystalline keratopathy after corneal transplantation: A case of monoclonal gammopathy of ocular significance. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2020 Jul 2;19:100803.
- Shah S, Espana EM, Margo CE. Ocular manifestations of monoclonal copper-binding immunoglobulin. *Surv Ophthalmol*. 2014 Jan-Feb;59(1):115-23.
- Aldave AJ, King JA, Kim BT, *et al.* Corneal copper deposition associated with chronic lymphocytic leukemia. *Am J Ophthalmol*. 2006 Jul;142(1):174-6.
- Mannis MJ, Holland EJ. *Cornea*. Fifth Edition. Elsevier; 2022.
- Morie A, Gertz. Acute hyperviscosity: syndromes and management. *Blood*. 2018 Sep 27; 132(13): 1379-1385.
- Castillo JJ, Garcia-Sanz R, Hatjiharissi E, *et al.* Recommendations for the diagnosis and initial evaluation of patients with Waldenström Macroglobulinaemia: A Task Force from the 8th International Workshop on Waldenström Macroglobulinaemia. *Br J Haematol*. 2016;175(1):77.
- Retinal Vein Occlusion (RVO). [Internet] 2022 [Último acceso marzo 2023]. Disponible en: <https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2015/07/Retinal-Vein-Occlusion-Guidelines-2022.pdf>
- Kaushik M, Pulido JS, Abreu R, *et al.* Ocular findings in patients with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes syndrome. *Ophthalmology*. 2011 Apr;118(4):778-82.
- Mansour AM, Arevalo JF, Badal J, *et al.* Paraproteinemic maculopathy. *Ophthalmology*. 2014 Oct;121(10):1925-32.
- Smith SJ, Johnson MW, Ober MD, *et al.* Maculopathy in Patients with Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *Ophthalmol Retina*. 2020 Mar;4(3):300-309.
- Gordon L, Dinkin M. Paraneoplastic Syndromes in Neuro-ophthalmology. *Continuum (Minneap Minn)*. 2019 Oct;25(5):1401-1421.
- Ficha técnica lenalidomida. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
- Ficha técnica dexametasona. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/neofordex-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/neofordex-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
- Srinivasan S, Perez-Gomez I, O'Donnell C, *et al.* Corneal endothelial abnormalities associated with thalidomide toxicity. *Cornea*. 2005;24(1):103-5.

## 5. GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

29. Ficha técnica talidomida. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/thalidomide-bms-previously-thalidomide-celgene-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/thalidomide-bms-previously-thalidomide-celgene-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
30. Miller MT, Ventura L, Stromland K. Thalidomide and misoprostol: Ophthalmologic manifestations and associations both expected and unexpected. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2009;85(8):667-76.
31. Stromland K, Miller MT. Thalidomide embryopathy: revisited 27 years later. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1993;71(2):238-45.
32. Ficha técnica pomalidomida. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imnovid-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imnovid-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
33. Sawicki CP, Climans SA, Hsia CC, *et al.* Progressive multifocal leukoencephalopathy during ixazomib-based chemotherapy. *Curr Oncol.* 2018;25(1):e99-e102.
34. Kakimoto Y, Hoshino M, Hashimoto M, *et al.* Safety Profile of Ixazomib in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma in Japan: An All-case Post-marketing Surveillance. *Intern Med.* 2022;61(9):1337-43.
35. 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.
36. 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.
37. Ministerio de Sanidad. Recomendaciones sobre la vacunación frente a Herpes zóster de marzo 2021. [Internet]. [Acceso marzo 2023]. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/HerpesZoster\\_RecomendacionesVacunacion.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/HerpesZoster_RecomendacionesVacunacion.pdf)
38. Kaiser M, Beksac M, Gulbrandsen N, Schjesvold F, Hajek R, Moreau P, *et al.* Adverse event management in the TOURMALINE-MM3 study of post-transplant ixazomib maintenance in multiple myeloma. *Ann Hematol.* 2020;99(8):1793-804.
39. Ficha técnica bortezomib. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/velcade-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/velcade-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
40. Broyl A, Corthals SL, Jongen JL, *et al.* Mechanisms of peripheral neuropathy associated with bortezomib and vincristine in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a prospective analysis of data from the HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(11):1057-65.
41. 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.
42. Grob SR, Jakobiec FA, Rashid A, *et al.* Chalazia associated with bortezomib therapy for multiple myeloma. *Ophthalmology.* 2014;121(9):1845-7 e3.
43. Ficha técnica ixazomib. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ninlaro-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ninlaro-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
44. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, *et al.* Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016;375(8):754-66.
45. Edwards RG, Vanderhoof S, Palestine A, *et al.* Bilateral Secondary Angle Closure During Daratumumab Infusion: A Case Report and Review of the Literature. *J Glaucoma.* 2020;29(8):e83-e6.
46. Parikh RA, Chaon BC, Berkenstock MK. Ocular Complications of Checkpoint Inhibitors and Immunotherapeutic Agents: A Case Series. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021;29(7-8):1585-90.
47. Strong A, Huvard M, Olson JL, *et al.* Daratumumab-induced Choroidal Effusion: A Case Report and Review of the Literature. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;20(12):e994-e7.
48. Prawitz T, Popat R, Suvannasankha A, *et al.* DREAMM-2: Indirect Comparisons of Belantamab Mafodotin vs. Selinexor + Dexamethasone and Standard of Care Treatments in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Adv Ther.* 2021;38(11):5501-18.
49. 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.
50. Ficha técnica belantamab mafodotina. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blenrep-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blenrep-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
51. Rousseau A, Michot JM, Labetoulle M. Belantamab Mafodotin-Induced Epithelial Keratopathy Masquerading Myopic Surgery. *Ophthalmology.* 2020;127(12):1626.
52. 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.
53. Victoria Mateos M, de Arriba F, Escalante F, *et al.* Manejo de belantamab mafodotina (BLENREP) en el tratamiento del MMRR [Internet]. 2021. [Acceso marzo 2023]. Disponible en: [https://fundacionpethema.com/sites/default/files/documentos/Gu%C3%ADa%20BLENREP%20V1.marzo\\_2021.pdf](https://fundacionpethema.com/sites/default/files/documentos/Gu%C3%ADa%20BLENREP%20V1.marzo_2021.pdf)
54. Bausell RB, Soleimani A, Vinnett A, *et al.* Corneal Changes After Belantamab Mafodotin in Multiple Myeloma Patients. *Eye Contact Lens.* 2021;47(6):362-5.
55. Grosicki S, Simonova M, Spicka I, *et al.* Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;396(10262):1563-73.

## 5. GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

56. al-Tweigeri T, Nabholtz JM, Mackey JR. Ocular toxicity and cancer chemotherapy. A review. *Cancer*. 1996;78(7):1359-73.
57. Stewart DJ, Wallace S, Feun L, *et al*. A phase I study of intracarotid artery infusion of cis-Diamminedichloroplatinum(II) in patients with recurrent malignant intracerebral tumors. *Cancer Res*. 1982;42(5):2059-62.
58. Miller DF, Bay JW, Lederman RJ, *et al*. Ocular and orbital toxicity following intracarotid injection of BCNU (carmustine) and cisplatinum for malignant gliomas. *Ophthalmology*. 1985;92(3):402-9.
59. Margo CE, Murtagh FR. Ocular and orbital toxicity after intracarotid cisplatin therapy. *Am J Ophthalmol*. 1993;116(4):508-9.
60. Wilding G, Caruso R, Lawrence TS, *et al*. Retinal toxicity after high-dose cisplatin therapy. *J Clin Oncol*. 1985;3(12):1683-9.
61. Stevens A, Spooner D. Lacrimal duct stenosis and other ocular 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.
62. Kende G, Sirkin SR, Thomas PR, *et al*. Blurring of vision: a previously undescribed complication of cyclophosphamide therapy. *Cancer*. 1979;44(1):69-71.
63. Fraunfelder FT, Meyer SM. Ocular toxicity of antineoplastic agents. *Ophthalmology*. 1983;90(1):1-3.
64. Giles CL, Mason GL, Duff IF, *et al*. The association of cataract formation and systemic corticosteroid therapy. *JAMA*. 1962;182:719-22.
65. Nielsen NV, Sorensen PN. Glaucoma induced by application of corticosteroids to the periorbital region. *Arch Dermatol*. 1978;114(6):953-4.
66. Clark AF, Wilson K, de Kater AW, *et al*. Dexamethasone-induced ocular hypertension in perfusion-cultured human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995;36(2):478-89.
67. Roberti G, Oddone F, Agnifili L, *et al*. Steroid-induced glaucoma: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Surv Ophthalmol*. 2020;65(4):458-72.
68. Cantrill HL, Palmberg PF, Zink HA, *et al*. Comparison of in vitro potency of corticosteroids with ability to raise intraocular pressure. *Am J Ophthalmol*. 1975;79(6):1012-7.
69. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, *et al*. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2013 Dec;72(12):1905-13.
70. van der Goes MC, Jacobs JW, Boers M, *et al*. Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy: EULAR recommendations for clinical trials and daily practice. *Ann Rheum Dis*. 2010 Nov;69(11):1913-9.
71. Kowsarnia S, Aflaky E, Banifatemi M, *et al*. Correlation between peak intraocular pressure of the water drinking test and peak intraocular pressure induced by intravenous methylprednisolone pulse therapy. *Ophthalmic Res*. 2013;50(4):187-91.
72. Liu D, Ahmet A, Ward L, *et al*. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013 Aug 15;9(1):30.
73. Kersey JP, Broadway DC. Corticosteroid-induced glaucoma: a review of the literature. *Eye (Lond)*. 2006 Apr;20(4):407-16.
74. Wijnants D, Stalmans I, Vandewalle E. The Effects of Intranasal, Inhaled and Systemic Glucocorticoids on Intraocular Pressure: A Literature Review. *J Clin Med*. 2022 Apr 3;11(7):2007.
75. Stephen A Vernon. Steroid response – a guide for clinicians. *Focus - The Royal College Of Ophthalmologists Quarterly Magazine*. October Edition; 2019.



## 6. LEUCEMIA

**Dra. M<sup>a</sup> Luz Amigo** (Hematología) y **Dra. Ester Carreño** (Oftalmología)

Las leucemias agudas son proliferaciones clonales malignas de células hematopoyéticas inmaduras, cuya acumulación progresiva conduce a la insuficiencia de médula ósea y a la infiltración de diversos órganos. Estos son los dos mecanismos fundamentales que condicionan sus complicaciones asociadas.

- **Insuficiencia de médula ósea:** La acumulación de células leucémicas y la producción de factores inhibidores de la hematopoyesis provocan una disminución de los precursores normales de las series eritroide, granulocítica y megacariocítica. Esto se traduce en el descenso de las cifras periféricas de hematíes, granulocitos y plaquetas con la aparición de síndrome anémico, susceptibilidad a las infecciones y diátesis hemorrágica.
- **Infiltración de órganos:** Las células leucémicas pueden infiltrar el sistema nervioso, invadir el espacio subaracnoideo y ocasionar un síndrome meníngeo con papiledema. Más raramente pueden afectar al parénquima cerebral ocasionando déficits neurológicos. Pueden infiltrar cualquier otro órgano o tejido incluido el ojo.

Las complicaciones oftalmológicas son frecuentes, según diferentes estudios se estima que pueden aparecer entre el 30-90% de los casos. Estas pueden ser consecuencia de infiltración neoplásica directa o secundaria a las alteraciones hematológicas de la enfermedad, tratamiento antineoplásico o inmunosupresión. Pueden ocurrir de forma precoz al inicio de la enfermedad, a lo largo del proceso de la misma o en una recaída. Cualquier estructura ocular puede verse comprometida, siendo la afectación de la retina y coroides las más estudiadas por su gravedad y sintomatología acompañante.<sup>1</sup>

La leucemia aguda es un proceso con afectación predominante de médula ósea y sangre periférica, aunque puede encontrarse infiltración en cualquier localización anatómica. El tratamiento es sistémico y no se aplica ningún tratamiento antineoplásico a nivel oftalmológico, aunque el ojo se encuentre infiltrado. Cuando existe un diagnóstico de leucemia establecido y se sospecha afectación neoplásica ocular es indispensable realizar un seguimiento estrecho. Durante el mismo se puede plantear la necesidad de realizar una biopsia ocular, en casos muy específicos, valorando el beneficio/riesgo de esta intervención y su trascendencia diagnóstica.<sup>2</sup>

### 6.1. MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS DERIVADAS DE LA LEUCEMIA

Las manifestaciones oftalmológicas de la leucemia pueden producirse por infiltración directa de células leucémicas o más frecuentemente como resultado de la anemia, trombocitopenia, leucocitosis, leucoembolización o por hiperviscosidad sanguínea<sup>1</sup>.

Con la aparición de síntomas como pérdida de la visión, visión borrosa, visión doble o dolor ocular, se derivará a los pacientes de forma urgente a Oftalmología para su valoración. Por otro lado, al ser una neoplasia hematológica que puede evolucionar muy rápidamente, ante una sospecha de recidiva el oftalmólogo debe contactar con el hematólogo, también de manera urgente<sup>3</sup>.

### PATOLOGÍA DE PÁRPADOS, ÓRBITA Y ANEJOS OCULARES

#### Signos y síntomas

Los principales signos clínicos asociados a la patología de párpados, órbita y anejos oculares son el ojo rojo, edema e inflamación palpebral, la proptosis ocular, exoftalmos, o malposiciones palpebrales (ectropión, entropión, o ptosis).

Los síntomas genéricos asociados a la patología de párpados, órbita y anejos oculares son el escozor ocular, el lagrimeo y la visión borrosa. En ocasiones otros síntomas como fotofobia, dolor ocular y diplopía pueden estar también presentes<sup>1</sup>.

#### Entidades, manejo y seguimiento

En general, estas entidades tienen que ser manejadas por el especialista en órbita y anejos oculares u oculoplastia. Estas entidades son más frecuentes en niños con leucemias agudas linfoblásticas<sup>1</sup>.

- **Celulitis orbitaria:** se produce por infiltración leucémica de la órbita. Si hay disminución de visión, restricción de los movimientos oculares o proptosis, se debe de sospechar de una celulitis orbitaria, que puede requerir cirugía urgente. Es una patología que requiere un seguimiento cercano por parte del especialista de órbita, por lo que, a menudo requiere ingreso para su manejo con medicación intravenosa<sup>3</sup>.
- **Celulitis preseptal:** se puede producir por infiltra-

## 6. LEUCEMIA

ción leucémica de los tejidos preseptales, afectando en la parte anterior del párpado, sin manifestarse las complicaciones asociadas a la celulitis orbitaria<sup>3</sup>.

### PATOLOGÍA DE LA SUPERFICIE OCULAR

#### Signos y síntomas

El principal signo clínico asociado a la patología de superficie ocular es el ojo rojo.

Los síntomas genéricos asociados a la patología de superficie ocular son la sensación de cuerpo extraño, el escozor ocular, el lagrimeo y la visión borrosa. En ocasiones otros síntomas como fotofobia y dolor ocular pueden estar también presentes.

#### Entidades, manejo y seguimiento

En general, estas entidades deben de ser manejadas por el especialista de córnea y/o superficie ocular.

- **Conjuntivitis crónica:** es una asociación rara. Es especialmente sugerente de esta patología si no responde al tratamiento convencional o recurre tras el episodio inicial. Se acompaña de quemosis o masas conjuntivales y la presencia de vasos en sacacorchos.

### PATOLOGÍA INTRAOCULAR Y RETINIANA<sup>1</sup>

#### Signos y síntomas

El principal signo clínico asociados a la patología intraocular es el ojo rojo. No hay signos clínicos externos asociados a la patología retiniana.

Los síntomas genéricos asociados a la inflamación intraocular son el dolor ocular, fotofobia y la visión borrosa.

Los síntomas genéricos asociados a la patología de retina son la visión borrosa y la aparición de escotomas en el campo visual.

Ante la sospecha de afectación intraocular o retiniana siempre es necesario referir al paciente de manera urgente a Oftalmología.

#### Entidades, manejo y seguimiento

En general, estas entidades deben de ser manejadas por el especialista de uveítis y/o retina.

- **Retinopatía leucémica:** se caracteriza por la presencia de hemorragias retinianas característica del tipo de manchas de Roth, acompañadas de exudados agudonosos, y tortuosidad venosa.

- **Oclusión venosa de rama o vena central de la retina:** asociada principalmente al síndrome de hiperviscosidad. Su gravedad y tratamiento depende de la presencia o no de edema macular asociado y del grado de isquemia<sup>1</sup>.
- **Uveítis anterior (+/- intermedia):** por infiltración leucémica pueden verse infiltración de cámara anterior o cámara vítrea por células leucémicas. A menudo, son uveítis con hipopión y en un ojo relativamente tranquilo (uveítis con hipopión en ojo blanco siempre se debe de incluir leucemia en el diferencial).

### PATOLOGÍA NEURO-OFTALMOLÓGICA<sup>3</sup>

#### Signos y síntomas

No hay signos clínicos externos asociados a la patología neurooftalmológica.

Los síntomas genéricos asociados a la patología neurooftalmológica son la visión borrosa y los escotomas (paracentrales).

Ante la sospecha de afectación neurooftalmológica siempre es necesario referir al paciente de forma urgente.

#### Entidades, manejo y seguimiento

En general, estas entidades deben de ser manejadas por el especialista de Neurooftalmología. En estos casos, el tratamiento debe de ser individualizado y consensuado entre el oftalmólogo y el hematólogo.

- **Papilitis/neuritis óptica:** se puede producir por infiltración leucémica directa del nervio óptico.

### 6.2. MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS DERIVADAS DE LOS TRATAMIENTOS ANTINEOPLÁSICOS PARA LA LEUCEMIA

A continuación, se revisa la toxicidad ocular específica más relevante (por su frecuencia o gravedad) de los agentes empleados en el tratamiento de las leucemias agudas<sup>4</sup>. Se agrupan por familias y se describe de acuerdo con la siguiente estructura: identificación, manejo y seguimiento.

#### QUIMIOTERAPIA

- **Citarabina**

Se han descrito las siguientes manifestaciones en pacientes tratados con citarabina<sup>5</sup>:

## 6. LEUCEMIA

### Microquistes corneales

#### **Identificación**

Se debe a depósitos corneales dosis dependientes, con alta incidencia, hasta el 85%, cuando se emplean dosis de 3 g/m<sup>2</sup> y mínima con dosis de 1-2 g/m<sup>2</sup> o inferiores. Los pacientes se quejan de fotofobia, sensación de cuerpo extraño, inyección conjuntival y leve o moderada pérdida de visión.

#### **Manejo y seguimiento**

Son reversibles con la suspensión de tratamiento. De forma preventiva, se administran corticoides tópicos oculares (1-2 gotas cada 8 horas) desde el inicio del tratamiento con citarabina a dosis altas. Si no hay síntomas oculares, el colirio de corticoides se retira dos o tres días después de finalizar el ciclo con citarabina<sup>6</sup>.

### Uveítis anterior

#### **Identificación**

Se han comunicado casos aislados de uveítis anterior con citarabina en monoterapia o en combinación.

Esta complicación debe de sospecharse ante ojo rojo, fotofobia, dolor y visión borrosa.

#### **Manejo y seguimiento**

La mayoría de los casos se resuelven con la administración de corticoides tópicos y midriáticos. El manejo debe de ser urgente, idealmente por un especialista en uveítis.

### Exacerbación de retinopatía por radiación

#### **Identificación**

Su principal síntoma es la visión borrosa.

En el contexto del trasplante de progenitores hematopoyéticos, el acondicionamiento con altas dosis de citarabina e irradiación corporal total se ha asociado a daño en la microvasculatura retiniana (retinopatía por radiación), incluyendo defectos de perfusión capilar y sus consecuencias como neovascularización retiniana, hemorragia vítrea y edema macular. Se atribuyen al aumento de la radiosensibilidad inducida por la citarabina.

#### **Manejo y seguimiento**

Exige un manejo por el especialista de retina, precisando en ocasiones tratamiento intravítreo con anti-angiogénicos (anti-VEGF) para evitar y tratar las

complicaciones mencionadas (neovascularización retiniana y edema macular quístico).

#### • **Ácido transretinoico**

Este fármaco está indicado exclusivamente en la actualidad en el tratamiento de la leucemia aguda promielocítica<sup>7</sup>.

#### **Identificación**

Causa aumento de la presión intracraneal (pseudotumor cerebral) y papiledema.

El aumento de la presión intracraneal con el subsecuente papiledema puede provocar cefaleas, pérdidas de campo visual y visión borrosa. Clínicamente el papiledema puede asociarse a hemorragias en astilla a nivel del nervio óptico.

#### **Manejo y seguimiento**

Puede resolverse con acetazolamida (250 mg cada 8 horas es la dosis habitual).

Se recomienda seguimiento estricto por parte del oftalmólogo (especialista en Neurooftalmología), con campo visual. En caso de no evolucionar favorablemente debe interrumpirse el tratamiento con el retinoide.

En los protocolos habituales del tratamiento de la leucemia promielocítica, el fármaco se administra en ciclos de 15 días en las fases de consolidación y mantenimiento. En caso de aparecer esta toxicidad en algún ciclo, puede volverse a administrar en ciclos subsiguientes utilizando acetazolamida de forma preventiva y estrecho control por Oftalmología.

#### • **▼ Metotrexato**

Los efectos ópticos adversos son poco frecuentes y se han descrito dos tipos en función de la dosis utilizada<sup>8</sup>.

### Neuropatía óptica

#### **Identificación**

La principal causa es el uso de metotrexato a dosis altas.

Los síntomas característicos son escotomas en el campo visual y visión borrosa.

#### **Manejo y seguimiento**

Debe de ser manejado por el especialista de Neurooftalmología que puede evidenciar edema de papila y posterior atrofia óptica si no se trata adecuadamente. Se relaciona con el déficit de folato y se observa

## 6. LEUCEMIA

en tratamientos de larga duración. La administración concomitante de folato (5 mg a la semana) puede prevenirla. Si se identifica esta complicación, puede revertirse con la suspensión de metotrexato y el inicio inmediato de suplementos de folato.

### Ojo seco, conjuntivitis y queratitis

#### **Identificación**

Pueden aparecer a los 2-7 días tras la administración de metotrexato a dosis altas. Los síntomas son leves y no se ve comprometida la visión.

#### **Manejo y seguimiento**

El manejo con lágrimas artificiales a demanda suele ser suficiente para el control de los síntomas.

#### • **Fludarabina<sup>9</sup>**

#### **Identificación**

Produce neurotoxicidad. Se han comunicado casos aislados de pérdida súbita de agudeza visual en relación con daño en las células ganglionares y bipolares de la retina que se englobarían dentro de la neurotoxicidad del fármaco. También se han descrito casos de ceguera cortical, también consecuencia de neurotoxicidad a nivel central<sup>10</sup>.

#### • **Vincristina<sup>11</sup>**

Las afectaciones oculares más frecuentes y severas de este fármaco son consecuencia de la neuropatía inducida por vincristina. Suele aparecer varias semanas después del inicio del tratamiento (dosis acumuladas), siendo habitualmente reversible con la retirada del mismo. Hay casos en los que los síntomas pueden aparecer después de suspender el tratamiento y empeorar en los meses siguientes, pudiendo persistir más de un año. La afectación ocular es una complicación rara.

### Parálisis de pares craneales

#### **Identificación**

Se pueden ver afectados los nervios oculomotores. En estos casos, la movilidad puede estar comprometida y aparecer diplopía.

#### **Manejo y seguimiento**

Debe de ser manejado por el especialista de neurooftalmología o estrabismo.

### Afectación del facial

#### **Identificación**

Disminución de la oclusión ocular con el consecuente riesgo de queratopatía por exposición.

#### **Manejo y seguimiento**

Puede llegar a precisar el cierre quirúrgico de los párpados (tarsorrafia) y puede requerir valoración conjunta por el especialista de córnea y párpados.

### Neuropatía óptica

#### **Identificación**

Origina disminución de agudeza visual y escotomas en el campo visual central. Se ha atribuido a toxicidad directa con pérdida de células ganglionares y atrofia de fibras del nervio óptico.

#### **Manejo y seguimiento**

Se recomienda la suspensión de la vincristina ya que los efectos pueden ser reversibles.

## INHIBIDORES TIROSIN-QUINASA

#### • ▼ **Imatinib<sup>12</sup>**

Es el que ocasiona efectos adversos oculares con más frecuencia<sup>13</sup>.

### Edema periorbitario leve/moderado

#### **Identificación**

Es frecuente. Puede aparecer hasta en un 70% de los casos.

#### **Manejo y seguimiento**

Usualmente, el tratamiento puede ser conservador con corticoides tópicos y diuréticos sin necesidad de suspender su administración. Si no mejora con tratamiento conservador, una discusión entre Oftalmología (especialista en párpados/oculoplastia) y Hematología es necesaria, balanceando riesgo-beneficio en cada paciente de forma individual.

### Epífora

#### **Identificación**

Es un síntoma frecuente. Se atribuye al desplazamiento de los puntos lacrimales por el edema palpebral. Es un efecto secundario leve.

## 6. LEUCEMIA

### Manejo y seguimiento

No precisa la interrupción del tratamiento y puede ser tratado con medidas conservadoras.

#### Hemorragias subconjuntivales

#### Identificación

No se asocian con tendencia hemorrágica o mielosupresión.

### Manejo y seguimiento

Son benignas y no requieren el cese del fármaco.

#### Hemorragias retinianas

#### Identificación

Son raras y habitualmente reversibles. Ocurren en los primeros meses de tratamiento.

#### • ▼ Nilotinib<sup>14</sup>

#### Identificación

El nilotinib puede causar ojo seco leve.

### Manejo y seguimiento

El síntoma de ojo seco normalmente cede al tratamiento sintomático con lágrimas artificiales.

#### • ▼ Ponatinib<sup>15</sup>

Se han comunicado casos de toxicidad ocular hasta en un 30% de pacientes. Comparte toxicidad con otros inhibidores de PDGFR como el ojo seco.

#### Síndrome de Vogt Koyanagi Harada

Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH), consecuencia de la aparición de una respuesta inmune contra la melanina que condiciona la aparición de desprendimientos exudativos de retina en ambos ojos, asociado a un cuadro de meningismo, hipoacusia, acúfenos y vitíligo, en su forma completa.

### Identificación

Existen casos excepcionales de síndrome de VKH inducidos por este fármaco, que es una complicación grave inflamatoria que requiere tratamiento con dosis altas de corticoides intravenosos, y potencialmente, la suspensión del fármaco o su combinación con inmunosupresores<sup>16</sup>.

### Manejo y seguimiento

Esta complicación requiere un manejo individualizado de forma urgente, consensuado entre el especialista en uveítis y el hematólogo.

#### • Sorafenib<sup>17</sup>

#### Identificación

El uso de sorafenib se ha asociado con el desarrollo de lesiones escamosas proliferativas como queratoacantomas y carcinoma de células escamosas que puede afectar a los párpados.

### Manejo y seguimiento

Ante la sospecha de estas lesiones en los párpados el paciente debería ser valorado por un especialista en párpados, ya que la escisión quirúrgica de estas lesiones puede ser necesaria.

## CORTICOIDES

Para conocer las manifestaciones oftalmológicas derivadas del uso de corticoides, consultar el apartado 3.2. Manifestaciones oftalmológicas derivadas de los tratamientos antineoplásicos para Gammapatía monoclonal, en la página 20.

(▼) Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

## 6. LEUCEMIA

### BIBLIOGRAFÍA

1. Hafeez MU, Ali MH, Najib N, *et al.* Ophthalmic Manifestations of Acute Leukemia. *Cureus* 2019;11(1):e3837.
2. Yassin MA, Ata F, Mohamed SF, *et al.* Ophthalmologic manifestations as the initial presentation of chronic myeloid leukemia: A review. *Surv Ophthalmol* 2022;67(2):530-43.
3. Sharma T, Grewal J, Gupta S, *et al.* Ophthalmic manifestations of acute leukaemias: the ophthalmologist's role. *Eye (Lond)* 2004;18(7):663-72.
4. Liu CY, Francis JH, Abramson DH. Ocular side effects of systemically administered chemotherapy. [Internet]. En Hesketh PJ, Gardiner MF editors. *UpToDate*. [Internet]. 2022. [Acceso marzo 2023]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/ocular-side-effects-of-systemically-administered-chemotherapy>
5. Ficha técnica citarabina. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/49154/49154\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/49154/49154_ft.pdf) [Acceso marzo 2023].
6. Ribera JM, Montesinos P, Subirá M, *et al.* Pautas de quimioterapia en hemopatías malignas. FEHH. 2017. 7a Ed. Ambos Marketing Services; 2017.
7. Ficha técnica ácido transretinoico. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65396/65396\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65396/65396_ft.pdf) [Acceso marzo 2023].
8. Ficha técnica metotrexato. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jylamvo-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jylamvo-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
9. Ding X, Herzlich AA, Bishop R, *et al.* Ocular toxicity of fludarabine: a purine analog. *Expert Rev Ophthalmol* 2008;3(1):97-109.
10. Ficha técnica fludarabina. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/77766/77766\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/77766/77766_ft.pdf) [Acceso marzo 2023].
11. Ficha técnica vincristina. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/71117/71117\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/71117/71117_ft.pdf) [Acceso marzo 2023].
12. Ficha técnica imatinib. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/glivec-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/glivec-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
13. Fraunfelder FW, Solomon J, Druker BJ, *et al.* Ocular side-effects associated with imatinib mesylate (Gleevec). *J Ocul Pharmacol Ther* 2003;19(4):371-5.
14. Ficha técnica nilotinib. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tasigna-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tasigna-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
15. Ficha técnica ponatinib. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/iclusig-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/iclusig-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
16. Patil AD, Backhouse OC, McGonagle D, *et al.* Ponatinib Inducing a Panuveitis with Choroidal Effusions and Neurosensory Retinal Detachment in a Patient with Chronic Myeloid Leukaemia. *Ocul Immunol Inflamm* 2021:1-4.
17. Ficha técnica sorafenib. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/84240/84240\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/84240/84240_ft.pdf) [Acceso marzo 2023].

## 7. LINFOMA

Dr. Alejandro Martín (Hematología) y Dr. Marco Sales (Oftalmología)

Los linfomas ocasionan daño orgánico y manifestaciones oftalmológicas por la infiltración directa de las estructuras oculares o por la presencia de masas intraorbitarias, aunque hay también descritos casos de retinopatía o neuropatía óptica paraneoplásicas<sup>1,2</sup>.

Los linfomas que afectan el ojo y las estructuras circundantes son raros, representando menos del 10% de los linfomas extraganglionares<sup>3</sup>. Debido a la localización anatómica, a las limitaciones para llevar a cabo procedimientos invasivos y al deseo de preservar la visión, tanto el diagnóstico como el tratamiento de estos linfomas plantean desafíos específicos y requieren una estrecha colaboración entre oftalmólogos, patólogos y hematólogos.

Según su localización, los linfomas oculares podrían dividirse en 3 grupos<sup>3</sup>:

- Aquellos que afectan los anejos oculares o la órbita, generalmente son linfomas B de la zona marginal extranodales tipo MALT (*Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*) o secundarios o un linfoma sistémico.
- Dentro de los que afectan a estructuras intraoculares, la mayoría de los linfomas agresivos, existen grandes diferencias en la biología, comportamiento clínico y pronóstico según la localización del linfoma por lo que el término linfoma intraocular ha sido reemplazado por una terminología más específica que refleje dicha localización:
  - Linfomas vítreo-retinianos
  - Linfomas uveales

### 7.1. MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS DERIVADAS DE LOS LINFOMAS

#### PATOLOGÍA VÍTREO-RETINIANA

Los linfomas vítreo-retinianos (LVR) afectan el vítreo, la retina o, en casos raros, el nervio óptico<sup>4</sup>. Pueden ser primarios (sin afectación cerebral parenquimatosa ni afectación sistémica) o secundarios a un linfoma sistémico, generalmente linfomas B agresivos, o a un linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC). Este último presenta afectación vítreo-retiniana en el 15-25% de los casos, por lo que la evaluación oftalmológica debe formar parte del estudio de extensión del LPSNC<sup>5</sup>.

#### • Linfomas vítreo-retiniano primario

##### Signos y síntomas

El LVR primario (LVRP) es una forma rara de LPSNC que se origina en el compartimento intraocular sin afectación cerebral parenquimatosa. La gran mayoría son linfomas difusos de células B grandes (LDCBG) del tipo molecular de células B activadas, con presencia frecuente de mutaciones en CD79 y MYD88. Se han descrito también casos raros de linfoma folicular y linfomas de células T4. El LVRP ocurre generalmente en adultos inmunocompetentes en la 6ª y 7ª décadas de la vida<sup>3,6</sup>, aunque se han descrito también casos en pacientes con inmunodepresión asociados al virus de Epstein-Barr. Lo más frecuente es la afectación bilateral, aunque puede presentarse de forma asimétrica<sup>4</sup>.

El cuadro clínico del LVRP no es específico y es difícil de diferenciar de una uveítis posterior, por lo que supone un desafío para los oftalmólogos. Es parte del llamado síndrome de mascarada: inicio insidioso, respuesta inicial a los esteroides y diagnóstico tardío resultante en parte del uso de esteroides<sup>7</sup>. La mediana de tiempo entre la aparición de los primeros síntomas y el diagnóstico oscila entre los 6 y los 40 meses<sup>4</sup>. Los síntomas iniciales más comunes en el debut son visión borrosa (40-50% de pacientes), o miodesopsias (20-25%)<sup>3</sup>.

La presentación oftalmológica es muy variada, abarcando un amplio abanico que incluye desde uveítis anteriores leves hasta uveítis posteriores crónicas agresivas siendo, en la mayoría de los casos, bilaterales y asimétricas. El examen con lámpara de hendidura característicamente muestra una reacción inflamatoria leve en cámara anterior con escasas células y precipitados retroqueráticos; siendo raro encontrar un cuadro más florido que incluya escleritis, hipopion o sinequias.

La vitritis es el hallazgo más frecuente en el examen del fondo de ojo, acompañada de lesiones blanquecinas con infiltrados en la retina externa o el epitelio pigmentario de la retina (EPR) con una pigmentación en "piel de leopardo" característica sobre la masa. Se encuentran también infiltrados de células linfáticas sub-EPR que producen desprendimientos del EPR sólidos con depósitos amarillentos<sup>8</sup>. Estos últimos pueden involucionar espontáneamente originando fibrosis o atrofia del EPR y son patognomónicos del LVRP<sup>9</sup>.

## 7. LINFOMA

Es posible encontrar edema de papila asociado. La presencia de vitritis en la ausencia de edema macular debe hacernos sospechar esta entidad.

A pesar de que hoy en día el “gold standard” para el diagnóstico de esta enfermedad sigue siendo la confirmación histológica e inmunohistoquímica, existen ciertas pruebas complementarias que pueden apoyar el diagnóstico clínico de la entidad y acelerar el mismo, así como facilitar el seguimiento y la respuesta al tratamiento. Las lesiones sub-EPR aparecen hiperautofluorescentes en la imagen de autofluorescencia y la tomografía por coherencia óptica (OCT) muestra nodularidad del EPR e hiperreflectividad de las capas externas de la retina. En la angiografía con fluoresceína son característicos el patrón granular (invertido en la imagen de autofluorescencia), la tinción tardía de las lesiones y el bloqueo de los cambios presentes en el EPR<sup>10</sup>.

Las exploraciones oftalmológicas pueden hacer sospechar la presencia de LVR, pero para llegar al diagnóstico definitivo es necesario la identificación de las células linfomatosas en el ojo, para lo cual generalmente se realiza una vitrectomía diagnóstica. Con menos frecuencia, es necesario recurrir a una biopsia de retina. A la hora de analizar la muestra, se deben combinar los exámenes citológico, inmunocitoquímico, citometría de flujo, medición de los niveles de citoquinas y estudios moleculares de estas muestras para mejorar la sensibilidad y especificidad del diagnóstico<sup>4</sup>:

- La citología proporciona evidencia morfológica de LVRP, pero su sensibilidad como técnica única es baja (45-60%)<sup>11</sup>, por lo que debe realizarse inmunohistoquímica y/o citometría de flujo, que permite evidenciar una población de células B con fenotipo patológico y expresión monoclonal de cadena ligera<sup>12</sup>. La monoclonalidad puede también identificarse mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR)<sup>13</sup>.
- La medición del cociente IL-10/IL-6 en muestras vítreas o acuosas puras puede ser una ayuda importante para el diagnóstico cuando se sospecha clínicamente un LVRP de células B. Los niveles elevados de IL-10 en vítreo o cámara anterior van a favor del diagnóstico de LVRP, mientras que los niveles elevados de IL-6 son más específicos de enfermedades inflamatorias o infecciosas<sup>14-18</sup>. Sin embargo, esta metodología no está estandarizada en España y no se emplea en la práctica clínica habitual.

- La determinación de mutaciones de MYD88 podría mejorar el rendimiento diagnóstico del estudio del humor vítreo y/o acuoso. En un estudio retrospectivo de 25 pacientes con LVR confirmado histológicamente y con bloque de parafina de vítreo disponible, se observó la mutación MYD88L265P en el 82% de los casos<sup>19</sup>. En otra pequeña serie retrospectiva se detectaron mutaciones concomitantes de MYD88 en muestras pareadas de humor acuoso y vítreo<sup>20</sup>, por lo que el estudio del humor acuoso podría ser una herramienta adicional mínimamente invasiva para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con LVRP.

Pese a la disponibilidad de todas estas técnicas, el diagnóstico sigue siendo un desafío debido a un volumen de muestra limitado, a la baja celularidad de las muestras de líquido vítreo y a la extrema fragilidad de las células del linfoma en el vítreo. Para que el procedimiento sea exitoso, se recomienda la suspensión de esteroides varias semanas antes de la vitrectomía, una buena comunicación y colaboración entre el oftalmólogo, el hematólogo y el patólogo, un adecuado manejo de las muestras de vítreo y un análisis inmediato de las mismas<sup>4</sup>. Estas muestras se adquieren mediante vitrectomía tomando un aspirado del vítreo en seco (es decir, antes de encender la infusión para evitar la dilución de la muestra). En ocasiones, cuando la celularidad vítrea es muy escasa, puede requerir la realización de una biopsia retiniana, técnica que entraña un gran riesgo para la función visual.

Una vez que se ha llegado al diagnóstico de LVR, es necesario descartar infiltración cerebral o fuera del SNC, para lo cual habrá que realizar una RMN cerebral, examen del líquido cefalorraquídeo (LCR), preferiblemente mediante citometría de flujo, tomografía por emisión de positrones (PET) combinada con TAC (PET/TAC) y biopsia de médula ósea<sup>4</sup>.

### Manejo y seguimiento

Pese a tener un curso aparentemente indolente, el LVRP puede causar pérdida permanente de la visión y recaídas en el SNC, siendo la principal causa de muerte. Los principales objetivos del tratamiento son, por tanto, restaurar visión del paciente y prevenir las recaídas en el SNC. Los niveles de evidencia de las distintas modalidades de tratamiento son bajos, ya que se basan en su mayoría en estudios retrospectivos con pequeño número de pacientes. Una descripción detallada del tratamiento excede los objetivos



## 7. LINFOMA

del presente consenso y pueden consultarse varias revisiones recientes<sup>3,4,17</sup>.

Los tratamientos locales mediante inyecciones intra-vítreo de metotrexato o rituximab son eficaces para eliminar las células tumorales intraoculares, pero no previenen las recaídas en el SNC. El tratamiento sistémico basado en altas dosis de metotrexato, con o sin tratamientos locales, podría reducir este riesgo. En las recaídas, podría considerarse la administración de quimioterapia intensiva seguida de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH), aunque agentes como ibrutinib, lenalidomida o temozolamida pueden ser también eficaces. De cualquier forma, el tratamiento debe individualizarse y consensuarse entre los servicios de Hematología y Oftalmología.

La evaluación de la respuesta se realiza en la práctica clínica mediante evaluación clínica oftalmológica<sup>21</sup>.

Demostrar una remisión completa clínica es muy difícil y se han propuesto diferentes términos como remisión clínica, respuesta parcial o enfermedad mínima residual<sup>21</sup>. De hecho, el LVRP es el único linfoma agresivo en el que la evaluación de la respuesta al tratamiento se basa en una evaluación clínica<sup>22</sup>, por lo que sería necesario un consenso internacional para estandarizar lo máximo posible los criterios de respuesta.

La determinación del cociente IL-10/IL-6 podría ayudar en la evaluación de la respuesta y el seguimiento de los pacientes (siempre que se trate de linfomas de extirpe B). Estudios retrospectivos sugieren que la disminución de los niveles de IL-10 en el humor acuoso es un procedimiento mínimamente invasivo que indica respuesta al tratamiento, mientras que un aumento en los niveles puede indicar progresión o recidiva<sup>17</sup>. Sin embargo, no hay estudios prospectivos que evalúen la correlación entre los niveles de IL-10 y la respuesta clínica<sup>4</sup>. Además, esta técnica no está estandarizada en España.

### PATOLOGÍA COROIDEA

Los linfomas uveales afectan coroides, iris o cuerpos ciliares y pueden ser también primarios o secundarios a un linfoma sistémico. Son muy infrecuentes y nuestro conocimiento de estos linfomas se basa en casos clínicos o en pequeñas series, la mayor de 59 pacientes con linfoma coroideo<sup>23</sup>.

### • Linfomas coroideos

#### *Signos y síntomas*

A diferencia del LVRP, cuyas células están presentes en el vítreo, espacio subretiniano anterior a la membrana de Bruch y en la retina, los linfomas coroideos no penetran a través de la membrana de Bruch, situándose posteriormente<sup>17</sup>. Esto es importante, ya que los LVR están protegidos por la barrera hemato-retiniana, mientras que los linfomas coroideos no. Además, los linfomas coroideos primarios (LCP) suelen ser linfomas indolentes, generalmente linfomas B de la zona marginal, aunque hay casos raros descritos de LD-CBG24. Por tanto, la distinción entre el LVRP y el LCP es extremadamente importante, ya que este último tiene un comportamiento clínico indolente, no afecta el SNC y tiene buen pronóstico tras el tratamiento con radioterapia<sup>3</sup>.

El LCP suele ser unilateral y es más común en hombres que en mujeres. Ocurre generalmente en la sexta y séptima década de la vida. La sintomatología suele ser leve y lentamente progresiva. Los síntomas de presentación típicos incluyen episodios recurrentes e indoloros de visión borrosa y metamorfopsia, causados por un desprendimiento de retina seroso secundario que afecta a la fovea<sup>24</sup>.

Dada la escasa frecuencia de esta entidad, el retraso diagnóstico es habitual. El estudio de la cámara anterior con la lámpara de hendidura puede mostrar una reacción inflamatoria leve con escasas células. El examen de fondo de ojo supone la exploración más importante a realizar, siendo las lesiones multifocales amarillo-cremosas a nivel de la coroides el hallazgo más característico. Sin embargo, su frecuencia varía entre los diferentes estudios (50-100%) y es difícil de diferenciar de las lesiones presentes en ciertas uveítis posteriores<sup>25,26</sup>. Estos infiltrados linfoides a nivel coroideo “oscurecen” característicamente los vasos coroideos subyacentes. Otros hallazgos que destacar son los pliegues coroideos, el edema de papila, el acúmulo de lipofuscina y el desprendimiento de retina seroso, siendo este último mucho menos frecuente y extenso que el asociado a las metástasis coroideas. Las extensiones tumorales a través de la esclera (extra-esclerales) en forma de “parche asalmonado” son características y pueden ayudar al diagnóstico<sup>25</sup>. Estas extensiones tumorales anteriores pueden visualizarse mediante lámpara de hendidura. De otra forma, se requerirá resonancia magnética de órbita. A diferencia del LVR, la vitritis no es habitual.

## 7. LINFOMA

En cuanto a las exploraciones complementarias, la angiografía con verde de indocianina (superior a la angiografía con fluoresceína en el estudio de la patología coroidea) muestra un patrón característico con regiones focales hipofluorescentes que se corresponden clínicamente con los infiltrados coroideos y constituyen áreas no profundidas<sup>26</sup>. La tomografía óptica coherente de imagen de profundidad mejorada (EDI-OCT) podría ser de utilidad de cara a analizar la respuesta al tratamiento a través del grosor coroideo<sup>27</sup>. Sin embargo, la ecografía es probablemente la prueba más rentable, poniendo de manifiesto un engrosamiento a nivel coroideo que en el modo-B presenta un “vacío” acústico característico, así como la presencia de extensión extra-escleral epibulbar; siendo importante destacar que ambas características pueden aparecer en el melanoma coroideo<sup>25</sup>. La resonancia magnética puede ser de utilidad a la hora de caracterizar la extensión orbitaria de la lesión, detectando únicamente el 70% de los casos con extensión extra-escleral diagnosticados con la ecografía<sup>26</sup>.

Es importante descartar afectación extraocular mediante pruebas de imagen de cara a realizar un correcto estadiaje de la enfermedad. Además, la presencia de enfermedad a otro nivel puede facilitar el diagnóstico al hacer más accesible la biopsia<sup>26</sup>.

A pesar de existir una alta sospecha diagnóstica con la exploración oftalmológica y los resultados de la ecografía, es necesaria una confirmación histopatológica. Sin embargo, las muestras obtenidas de biopsias intraoculares son difíciles de conseguir y poco rentables. Por ello, siempre que sea posible, se debe de aprovechar la presencia de extensión epibulbar anterior o posterior de la proliferación uveal, lo cual nos facilita la toma de biopsia<sup>25</sup>. Cuando esto no es posible, la técnica de elección para el diagnóstico es la biopsia coroidea con aguja vía vitrectomía, con realización de estudios histológicos, inmunohistoquímicos y de citometría de flujo<sup>28</sup>.

### Manejo y seguimiento

Al igual que los LVRP, los signos y síntomas del LCP no son específicos y pueden confundirse con otras enfermedades oculares, por lo que estos pacientes pueden recibir tratamiento con esteroides y el diagnóstico puede retrasarse meses o años<sup>29</sup>. El pronóstico es favorable con el tratamiento<sup>30</sup>.

El linfoma coroideo puede ser también secundario a un linfoma sistémico, generalmente linfomas B de células grandes. En estos casos, a diferencia del LCP, la afectación suele ser bilateral y se puede presentar con una pérdida de visión más severa y un curso clínico más rápidamente progresivo, así como una más frecuente afectación del segmento anterior y reacción celular o infiltración del vítreo<sup>23</sup>.

### • Linfomas de iris

#### Signos y síntomas, manejo y seguimiento

El linfoma primario de iris (LPI) es excepcionalmente raro. A diferencia del LPC, suelen ser linfomas agresivos, generalmente linfomas B de células grandes, ya que los casos descritos como linfomas B marginales corresponden a linfomas coroideos con extensión al iris<sup>31</sup>. La mayoría de los casos de linfomas de iris descritos en la literatura son secundarios a un linfoma sistémico agresivo<sup>31,32</sup>. Los síntomas de presentación típicos incluyen dolor, enrojecimiento, fotofobia y, a veces, disminución de la visión o visión borrosa. Los signos clínicos reportados en la literatura incluyen uveítis de naturaleza incierta, precipitados de iris nodulares o difusos, decoloración del iris, anisocoria, hipema y pseudohipopión. Estos signos y síntomas pueden simular una uveítis, metástasis o melanoma amelanótico del iris. Por tanto, debe sospecharse el diagnóstico en pacientes de mediana o avanzada edad con uveítis atípica resistente a esteroides. La ecografía de alta frecuencia muestra tumores mal definidos de baja reflectividad interna. La biopsia por aspiración con aguja fina de las células de la cámara anterior y la biopsia del iris y su posterior análisis mediante citometría y/o citología suelen conducir a un diagnóstico definitivo<sup>24,31</sup>. Está indicado realizar un examen ocular y sistémico completo para excluir linfoma sistémico, linfoma coroideo y linfoma retiniano con afectación secundaria del iris.

### • Linfoma de cuerpo ciliar

#### Signos y síntomas, manejo y seguimiento

La mayoría de los casos publicados de linfomas uveales corresponden a linfomas coroideos o de iris, en ocasiones con afectación secundaria de cuerpos ciliares. La afectación exclusiva de cuerpos ciliares (linfoma primario de cuerpo ciliar (LPCC)) es extremadamente rara, limitándose su evidencia a varios casos clínicos<sup>24,33-35</sup>. Debe sospecharse ante la presencia de uveítis anterior que no responde al tratamiento. Se ha descrito un caso de LDCBG y el resto corresponden

## 7. LINFOMA

a linfomas marginales. Los signos clínicos reportados en la literatura incluyen aumento de PIO, hipema, o hipopión hemorrágico, entre otros, con evidencia por ultrasonografía o RM de la infiltración de cuerpos ciliares. El diagnóstico es histológico tras realización de biopsia de la tumoración.

### PATOLOGÍA DE ANEJOS OCULARES

#### Signos y síntomas

Los linfomas de anejos oculares (LAO) pueden afectar la conjuntiva, glándulas lagrimales, tejidos blandos de la órbita o los párpados. La mayoría son primarios, pero hasta en un 10-30% de casos pueden ser secundarios a un linfoma sistémico<sup>36</sup>. Los LAO primarios (LAOP) representan el 1-2% de todos los linfomas no Hodgkin y el 5-15% de todos los linfomas no Hodgkin extraganglionares. La mayoría son de células B, aproximadamente un 80% corresponden a linfomas de la zona marginal extranodal tipo MALT, mientras que son más infrecuentes otros tipos como el linfoma folicular, LDCBG, linfoma del manto o linfoma linfoplasmacítico<sup>37,38</sup>.

Los LAOP tipo MALT (LAOPM) suelen afectar a pacientes de edad avanzada (mediana de edad, 65 años), con una mayor prevalencia entre las mujeres. El intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico es variable, con una mediana de 6 a 7 meses. La presentación clínica de los LAOPM depende de las estructuras afectadas, con lesiones conjuntivales en el 25% de casos, masas intraorbitarias en el 75% y compromiso bilateral (principalmente conjuntival) en el 10-15% de los casos.

El LAOPM conjuntival suele aparecer como la típica “mancha rojo salmón” de aparición progresiva en la conjuntiva tarsal o bulbar que puede acompañarse de síntomas como sensación de cuerpo extraño o lagrimeo.

En el caso del linfoma intraorbitario, la afectación suele ser unilateral (90% de los linfomas B) excepto en el caso de los linfomas de células del manto donde hasta un 43% pueden ser bilaterales. La localización anatómica más frecuente es la extraconal (72%), presentando el 51% de los casos afectación de la glándula lagrimal, por delante de los tumores localizados en el espacio intraconal o con afectación directa de los músculos extraoculares. El hallazgo local más frecuente es el exoftalmos indoloro de aparición progresiva. Otros signos y síntomas característicos son: la presencia de masas

palpebrales palpables, ptosis, alteraciones en la motilidad ocular, edema palpebral, dolor y la disminución de agudeza visual.

Radiológicamente esta entidad suele presentarse como una masa que “se amolda al globo” sin desplazamiento de las estructuras orbitarias, erosión ósea o infiltración. Esto la diferencia de los tumores epiteliales de glándula lagrimal que “indentan” las estructuras orbitarias y remodelan las paredes orbitarias<sup>39</sup>.

El diagnóstico diferencial se realizará con otras causas de exoftalmos unilateral (pseudotumor orbitario, malformaciones vasculares, otros tumores orbitarios...) y, dada su predilección por la glándula lagrimal, es importante diferenciarlo de otras patologías que originen un aumento del tamaño de esta. Entre ellas destacan causas inflamatorias (dacriocistitis) y tumorales. Dentro de este último grupo es importante destacar los tumores glandulares de origen epitelial (menos frecuentes) que suelen debutar con un cuadro inflamatorio de curso más agudo en caso de malignidad (carcinoma adenoides quístico); dada la contraindicación de biopsia en caso de sospecharse una entidad de esta naturaleza.

Puesto que los datos obtenidos en la exploración física y radiológica no permiten el diagnóstico definitivo de lesión linfoproliferativa ni la confirmación del tipo de linfoma, el diagnóstico definitivo es histológico tras realizar una biopsia de la lesión.

La mayoría de los pacientes con LAOPM se presentan con una sola lesión, que corresponde a un estadio IE según el sistema de Ann Arbor. Los procedimientos de estadificación convencionales permiten detectar enfermedad multifocal en torno al 40% de los pacientes, que tienen al menos un sitio de enfermedad extraorbitario concomitante en el momento del diagnóstico<sup>37</sup>. El estudio de extensión debería incluir RM orbitaria, TAC cervical y tóraco-abdomino-pélvico, biopsia de médula ósea y test del aliento (y gastroscopia con múltiples biopsias si se demuestra la presencia de *Helicobacter pylori*). También puede ser recomendable la detección del ADN de *Chlamydia psittaci* mediante PCR en la muestra tumoral, hisopo conjuntival y en sangre periférica (ver apartado de Manejo y Seguimiento). Es importante esta estadificación extendida para excluir sitios extraorbitarios de enfermedad en pacientes candidatos a radioterapia como tratamiento único. Sin embargo, el valor pronóstico de la estadificación extensa es tema de debate ya que, aunque los pacientes con enfermedad en estadio IE tienen una mejor

## 7. LINFOMA

Supervivencia libre de recaída que los pacientes con enfermedad avanzada, no se han demostrado diferencias en la supervivencia global entre estos subgrupos. Se ha propuesto también un estadiaje tipo TNM, aunque su valor pronóstico es dudoso y no suele emplearse en la práctica clínica<sup>37</sup>.

### Manejo y seguimiento

Varios estudios indican una asociación y un posible vínculo etiológico entre la infección por *C. psittaci* y el LAOPM, ya que se ha detectado ADN bacteriano en biopsias tumorales de LAOPM. De hecho, el tratamiento con doxiciclina (100 mg cada 12 horas durante 3 semanas) para la erradicación bacteriana ha mostrado eficacia antitumoral, con una tasa de respuestas del 65% en un estudio fase II<sup>40</sup>, por lo que se podría considerar como tratamiento inicial antes de emplear otros más tóxicos. El comportamiento clínico del linfoma es indolente y el pronóstico muy bueno con los tratamientos convencionales, con tasas de supervivencia a los 5 años >90%. No existe un tratamiento que pueda considerarse estándar, ya que no hay estudios randomizados debido a la rareza de estos linfomas, por lo que la elección del tratamiento debería individualizarse en función de las características del paciente y del linfoma. La radioterapia a dosis de 25 Gy proporciona un control local óptimo, aunque en torno a un 40% de pacientes presentan recaída contralateral o a distancia y deben tenerse en cuenta sus efectos adversos, principalmente cataratas y xeroftalmia. Otras opciones terapéuticas incluyen observación, inmunoterapia o inmuno-quimioterapia<sup>37,41,42</sup>. La evaluación de la respuesta y el seguimiento se basa fundamentalmente en la valoración clínica oftalmológica y por pruebas de imagen, generalmente RM orbitaria, aunque la detección de enfermedad residual en las glándulas lagrimales puede ser dificultosa mediante la RM convencional<sup>37</sup>.

### 7.2. MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS DERIVADAS DE LOS TRATAMIENTOS ANTINEOPLÁSICOS PARA EL LINFOMA

A continuación, se describen los efectos adversos más comunes que aparecen con los tratamientos antineoplásicos más comúnmente empleados para el linfoma. Se agrupan por familias y se describen de acuerdo con la siguiente estructura: identificación, manejo, seguimiento.

Muchos de los fármacos empleados en el tratamiento de esta entidad producen alteraciones de la superficie ocular, a saber, ojo seco y conjuntivitis. En ambos casos, se trata de manifestaciones oculares poco graves que, como norma general, no condicionan el abandono de la terapia sistémica, si bien es necesario tratarlas por su impacto en la calidad de vida de los pacientes y de cara a evitar posibles secuelas o complicaciones como úlceras corneales.

De este modo, ante un paciente que esté recibiendo un tratamiento antineoplásico y refiera síntomas oculares leves como sensación de cuerpo extraño, enrojecimiento o lagrimeo, es imprescindible iniciar un tratamiento para el ojo seco con lubricantes oculares (lágrimas artificiales y pomada nocturna). Ante la persistencia de síntomas, empeoramiento o aparición de dolor, el paciente deberá ser remitido al oftalmólogo para valoración y ajuste del tratamiento.

A continuación, se presentan los principales efectos secundarios de cada tratamiento, de mayor frecuencia y gravedad.

### ANTICUERPOS MONOCLONALES

#### • ▼ Rituximab

El rituximab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 ampliamente empleado en patologías que cursan con una sobreexpresión de linfocitos B como la leucemia linfática crónica, el linfoma de células B no Hodgkin y enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide. Los efectos secundarios a nivel oftalmológico son poco frecuentes<sup>43</sup>.

Al igual que ocurre con el empleo de otros inmunosupresores, el rituximab puede favorecer la aparición de infecciones oportunistas, así como la reactivación de infecciones antiguas (incluyendo el virus herpes) habiéndose descrito un caso de necrosis retiniana herpética aguda<sup>44</sup> y otro de necrosis retiniana externa progresiva<sup>45</sup> en posible relación con el empleo del fármaco. En combinación con fludarabina, el rituximab aumenta la incidencia de retinitis por citomegalovirus (CMV)<sup>46</sup>.

Tanto en la ficha técnica como en la literatura aparecen descritos casos de conjuntivitis tras el empleo de este fármaco<sup>47,48</sup>.

Se ha descrito la leucoencefalopatía multifocal progresiva con el empleo del fármaco, por lo que, ante

## 7. LINFOMA

la presencia de síntomas neuro-oftalmológicos como disminución de agudeza visual o defectos en el campo visual en contexto de otra sintomatología neurológica es importante descartarla. En caso de leucoencefalopatía multifocal progresiva es necesario detener el tratamiento con rituximab<sup>49</sup>.

Por último, el empleo de rituximab intravítreo en el tratamiento del linfoma vitreo-retiniano primario puede producir un aumento de la presión intraocular e iridociclitis<sup>50</sup>.

### Identificación

La conjuntivitis puede aparecer durante la infusión o entre la administración de las diferentes dosis de medicación. Cursa con ojo rojo, sensación de cuerpo extraño y lagrimeo.

Los casos de necrosis retiniana aguda y retinitis por CMV cursarán con visión borrosa y disminución de agudeza visual, síntomas ante los cuales es imprescindible remitir al paciente al oftalmólogo.

### Manejo

Los casos de conjuntivitis descritos en la literatura respondieron bien al tratamiento con lágrima artificial tóxica y remitieron tras la finalización del tratamiento. En uno de ellos fue necesario añadir corticoterapia tóxica.

El manejo de la necrosis retiniana aguda y de la necrosis retiniana externa progresiva consiste principalmente en la administración intensiva de antivirales sistémicos acompañada o no de antivirales intravítreos en función del caso. Los corticoides sistémicos deben administrarse tras 72 horas tras el inicio de la terapia antiviral o ante la mejoría del cuadro de necrosis retiniana. En el caso de la retinitis por CMV será necesario el empleo de antivirales sistémicos e intravítreos si existen lesiones que amenacen la visión.

### Seguimiento

El seguimiento de los pacientes con necrosis retiniana y retinitis debe de ser estrecho hasta la resolución del cuadro de cara a evaluar posibles complicaciones y secuelas.

#### • ▼ Pembrolizumab y nivolumab

Se trata de anticuerpos monoclonales humanizados que bloquean la interacción entre PD-1 y sus ligandos, lo que conduce a una activación de las células T. Los efectos secundarios a nivel ocular suelen ser de características inmunológicas, apareciendo en el 1% de

los pacientes que reciben el fármaco de semanas a meses después del inicio del tratamiento<sup>51</sup>.

### Identificación

El efecto secundario más frecuente es el ojo seco, estando presente entre el 1 y el 24% de los pacientes<sup>51</sup>. Se caracteriza por la presencia de sensación de cuerpo extraño, dolor ocular e hipertermia conjuntival. Es importante remitir al oftalmólogo puesto que se han descrito casos de ojo seco severo, habiéndose reportado un caso con perforación corneal secundaria en un paciente en tratamiento con nivolumab<sup>52</sup>.

También se han descrito casos de uveítis, cuadro que debe sospecharse en casos de ojo rojo, fotofobia, dolor y visión borrosa. Suele tratarse de uveítis anteriores, aunque también se han descrito casos de uveítis posteriores y panuveítis<sup>53-56</sup>.

Se han descrito 3 casos en la literatura de síndrome de VKH que debutaron con visión borrosa<sup>57,58</sup>. Se trata de una panuveítis bilateral granulomatosa asociada a desprendimientos de retina serosos en polo posterior.

Por último, existen varios casos de miastenia ocular, presentando los pacientes ptosis bilateral asimétrica, variable a lo largo del día y característicamente fatigable, asociada o no a una alteración de la motilidad ocular pudiendo referir los pacientes diplopía. Los síntomas oftalmológicos pueden acompañarse de síntomas sistémicos como el distrés respiratorio<sup>59</sup>. También se han descrito parálisis de nervios craneales<sup>60</sup> con buena respuesta al tratamiento con corticoides.

### Manejo

Los pacientes que presenten ojo seco deberán ser correctamente tratados con lubricación con lágrimas artificiales y si es necesario ciclosporina tóxica, corticoides y otras medidas en función de la severidad del cuadro<sup>52</sup>. Ante la posibilidad de estar ante un cuadro de uveítis es necesario remitir al paciente al oftalmólogo para el correcto diagnóstico y tratamiento con midriáticos y corticoides tópicos o sistémicos. En casos severos puede ser necesario discontinuar el tratamiento con pembrolizumab.

Los casos de miastenia gravis precisan de un seguimiento estrecho por parte del neurólogo y pueden ser manejados mediante el empleo de corticoides, inmunoglobulinas intravenosas, plasmaféresis y pirdostigmina. Se han descrito 5 casos de muerte a consecuencia del fallo respiratorio<sup>59</sup>.

## 7. LINFOMA

### Seguimiento

En función de la severidad del cuadro.

### ANTICUERPOS CONJUGADOS

#### • ▼ Polatuzumab vedotin

Se trata de un anticuerpo conjugado, compuesto por el agente antimetabólico monometil auristatina E (MMAE) conjugado de forma covalente con un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD79b<sup>61</sup>.

Entre los efectos adversos de la administración del fármaco en la ficha técnica, basados en los resultados del Estudio GO39942 (POLARIX), el único efecto secundario descrito a nivel oftalmológico es la visión borrosa. Sin embargo, no se especifica la duración de la misma ni el manejo del cuadro durante el ensayo.

### IMIDS, INHIBIDORES ENZIMÁTICOS O DEL PROTEOSOMA

#### • Ibrutinib

Se trata de un inhibidor de la tirosin quinasa de bruton.

La principal manifestación del empleo de este fármaco a nivel oftalmológico es la visión borrosa de fisiopatología desconocida, presente en el 10% de los pacientes. Sin embargo, este efecto adverso es considerado de grado 1-2 en los ensayos clínicos y no es un condicionante para abandonar el tratamiento. Además, el 3% de los pacientes pueden desarrollar cataratas<sup>62</sup>.

Se ha descrito alta frecuencia de ojo seco en pacientes que han recibido el fármaco<sup>63</sup>, así como varias series de casos de uveítis anteriores crónicas relacionadas con su empleo<sup>64,65</sup>.

#### Identificación

En caso de ojo rojo y dolor, el paciente debe de ser remitido al oftalmólogo para descartar la presencia de uveítis.

También se han descrito casos de hemorragias subconjuntivales en estos pacientes<sup>63</sup>.

#### Manejo

El manejo del ojo seco se realizará mediante lubricación con lágrimas artificiales, que pueden ser pautadas de manera profiláctica.

Los pacientes que presenten catarata deberán ser intervenidos quirúrgicamente cuando la disminución

de agudeza visual tenga un impacto en su calidad de vida.

Los casos de visión borrosa asociados al fármaco también deberán ser evaluados por el oftalmólogo de cara a descartar otras causas de esta como, por ejemplo, el edema macular o la oclusión de rama venosa retiniana, también descritos con el empleo del ibrutinib<sup>63,66</sup>.

Los casos descritos en la literatura de uveítis no han sido manejados de manera uniforme, sin embargo, todos ellos presentaron una buena respuesta al tratamiento con corticoides administrados por diferentes vías (orales, locales o tópicos), remitiendo tras la finalización del tratamiento.

### Seguimiento

En caso de desarrollo de catarata se debe de realizar un seguimiento periódico de la evolución de esta hasta la indicación quirúrgica. El seguimiento del ojo seco y de la uveítis dependerá de la severidad del cuadro y se llevará a cabo por el oftalmólogo.

#### • Bortezomib

Descritos fundamentalmente en pacientes con mieloma múltiple.

Para conocer las manifestaciones oftalmológicas derivadas del uso de Bortezomib, consultar el apartado 3.2. Manifestaciones oftalmológicas derivadas de los tratamientos antineoplásicos para Gammapatía monoclonal, en la página 14.

#### • ▼ Temozolomida

Se trata de un fármaco que inhibe la vía mTOR<sup>67</sup>.

Los efectos adversos oculares indicados en ficha técnica se derivan del perfil de seguridad establecido en dos ensayos clínicos (estudio 3066K1-304 y estudio 3066K1-305) en los que fueron considerados no graves.

#### Identificación

El más frecuentemente descrito fue la conjuntivitis, de la que no se especifica duración, curso clínico o manejo.

También se han descrito casos de hemorragia ocular, no se describe a nivel de qué estructura se produce la misma, así como un aumento en la incidencia de cataratas, especialmente en aquellos pacientes que recibieron terapia combinada con interferón.

## 7. LINFOMA

### Manejo y seguimiento

El manejo y el seguimiento variará en función de las características del cuadro, la lubricación con lágrimas artificiales acompañada o no de otros fármacos como los corticoides tópicos seleccionados.

### QUIMIOTERAPIA

#### • **Ciclofosfamida**

Para conocer las manifestaciones oftalmológicas derivadas del uso de ciclofosfamida, consultar el apartado 3.2. Manifestaciones oftalmológicas derivadas de los tratamientos antineoplásicos para gammapatía monoclonal, en la página 20.

#### • **Doxorrubicina**

El empleo de las antraciclinas y, en especial, de la doxorrubicina, se asocia con conjuntivitis muchas veces en relación con una exposición accidental al fármaco<sup>68,69</sup>.

#### Identificación

Aunque es una situación poco frecuente, los pacientes que reciben doxorrubicina pueden presentar síntomas como lagrimeo, ojo rojo y sensación de cuerpo extraño, edema periocular y eritema palpebral.

#### Manejo

Los casos reportados han sido leves, manejados con lubricación con lágrima artificial. Todos remitieron sin dejar secuelas tras la finalización del tratamiento.

#### Seguimiento

En función de la severidad del caso.

#### • **Vincristina**

Para conocer las manifestaciones oftalmológicas derivadas del uso de la Vincristina, consultar el apartado 4.2. Manifestaciones oftalmológicas derivadas de los tratamientos antineoplásicos para la leucemia, en la página 31.

#### • **▼ Pixantrona**

Es un inhibidor de la topoisomerasa II.

Los efectos secundarios oftalmológicos derivados de la pixantrona son poco graves, de manera que no son considerados de grado 3 o superior en los diferentes ensayos. Aun así, la ficha técnica del fármaco refleja que podemos encontrar de manera frecuente conjuntivitis y

más raramente ojo seco, en base a los efectos adversos notificados<sup>70</sup>.

El manejo y el seguimiento se realizará de manera similar a lo anteriormente expuesto.

#### • **▼ Bexaroteno**

Los efectos secundarios derivados del empleo del bexaroteno a nivel ocular incluyen la aparición de cataratas, ambliopía, defecto del campo visual, lesión corneal, visión anormal, blefaritis y conjuntivitis. El ojo seco, al igual que en la mayoría de los quimioterápicos desarrollados previamente, es el efecto secundario oftalmológico más frecuente<sup>71,72</sup>.

#### Identificación

Tras el tratamiento con bexaroteno, se observa que algunos pacientes muestran opacidad del cristalino no detectada anteriormente, o un cambio en la opacidad del cristalino preexistente sin relación con la duración del tratamiento o el nivel de exposición a la dosis. Teniendo en cuenta la gran preponderancia y tasa natural de formación de cataratas en la población anciana representada en estudios clínicos, no parece haber una asociación aparente entre la incidencia de formación de opacidad en el cristalino y la administración de bexaroteno en estudios clínicos. Sin embargo, no se ha excluido que un efecto adverso a largo plazo del tratamiento de bexaroteno sea la formación de opacidad del cristalino en humanos<sup>72</sup>.

#### Manejo

Cualquier paciente tratado con bexaroteno que experimente dificultades visuales deberá someterse a una revisión oftalmológica apropiada. La cirugía de cataratas se propondrá a aquellos pacientes en los que la disminución de agudeza visual condicione su calidad de vida.

#### • **▼ Carmustina**

Los efectos secundarios oftalmológicos derivados del empleo de carmustina se han evidenciado principalmente durante el empleo del fármaco a altas dosis<sup>73,74</sup> o administración intracarotídea<sup>75</sup>.

#### Identificación

Los principales efectos secundarios son la pérdida de agudeza visual secundaria a oclusiones vasculares a nivel retiniano evidenciándose en el fondo de ojo afilamiento de los vasos, áreas de isquemia retiniana y hemorragias retinianas<sup>73</sup>.

## 7. LINFOMA

### Manejo

Ante cualquier paciente con disminución de agudeza visual en tratamiento con carmustina es imprescindible que sea remitido al oftalmólogo. El tratamiento de la retinopatía dependerá de la extensión de la misma y de las secuelas isquémicas, se dirigirá principalmente a evitar complicaciones derivadas de la misma.

#### • Tiotepa

Los efectos secundarios oftalmológicos derivados del empleo de este fármaco son frecuentes. La conjuntivitis y el ojo seco aparecen como muy frecuentes en la ficha técnica del fármaco<sup>76</sup>.

#### Identificación

Los síntomas y signos del ojo seco incluyen sensación de cuerpo extraño, lagrimeo y ojo rojo.

Diferentes estudios sugieren una mayor incidencia de formación de cataratas en pacientes que reciben tiotepa por lo que todos aquellos pacientes que lo reciban deben de ser sometidos a un screening oftalmológico para descartarla<sup>76,77</sup>.

### Manejo

Lubricación con lágrimas artificiales para el ojo seco y cirugía de cataratas en función de la agudeza visual.

#### • Metotrexato

Para conocer las manifestaciones oftalmológicas derivadas del uso de metotrexato, consultar el apartado 4.2. Manifestaciones oftalmológicas derivadas de los tratamientos antineoplásicos de la leucemia, en la página 30.

#### • Citarabina

Para conocer las manifestaciones oftalmológicas derivadas del uso de citarabina, consultar el apartado 4.2. Manifestaciones oftalmológicas derivadas de los tratamientos antineoplásicos de la leucemia, en la página 29.

#### • Cisplatino

Para conocer las manifestaciones oftalmológicas derivadas del uso de cisplatino, consultar el apartado 3.2. Manifestaciones oftalmológicas derivadas de los tratamientos antineoplásicos para gammapatía monoclonal, en la página 19.

#### • Carboplatino

Se trata de un agente quimioterápico similar al cisplatino, aunque con mejor tolerancia.

#### Identificación

Los pacientes con toxicidad ocular por carboplatino pueden presentar dolor, visión borrosa, escotomas y metamorfosis apareciendo los síntomas entre 5 y 14 días tras la infusión<sup>78</sup>. Se han descrito casos de edema de papila bilateral, exudados algodonosos, edema macular y atrofia de nervio óptico<sup>79-82</sup>.

### Manejo

Ante cualquier síntoma visual en pacientes tratados con este fármaco es necesario derivar al paciente al oftalmólogo para seguimiento de la retinopatía, en algunos casos la afectación puede ser bilateral secuencial por lo que, en caso de afectación unilateral, puede ser necesario detener el tratamiento<sup>79</sup>.

#### • Oxaliplatino

#### Identificación

El efecto adverso ocular más frecuente derivado del uso del oxaliplatino es la conjuntivitis<sup>83</sup>. Sin embargo, pueden aparecer otros síntomas visuales como dolor, visión borrosa, ptosis y alteraciones en el campo visual hasta en el 15% de los pacientes<sup>84</sup>.

Aunque no es frecuente, se han descrito casos de pérdida de visión transitoria e indolora (amaurosis fugax) en pacientes tratados con oxaliplatino. El mecanismo fisiopatológico no está del todo descrito, aunque se cree que pueda tratarse de un fenómeno vasoespástico.

### Manejo

Puesto que se trata de un efecto reversible que no requiere tratamiento y sin recurrencias tras el cese del tratamiento, la amaurosis fugax no condiciona un abandono de la terapia. Sin embargo, tiene un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes y algunos no desean continuar con el tratamiento.

#### • Fludarabina

Para conocer las manifestaciones oftalmológicas derivadas del uso de la fludarabina, consultar el apartado 4.2. Manifestaciones oftalmológicas derivadas de los tratamientos antineoplásicos para la leucemia, en la página 31.



## 7. LINFOMA

---

### CORTICOIDES

Para conocer las manifestaciones oftalmológicas derivadas del uso de corticoides, consultar el apartado 3.2. Manifestaciones oftalmológicas derivadas de los tratamientos antineoplásicos para gammapatía monoclonal, en la página 20.

(▼) Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

## 7. LINFOMA

### BIBLIOGRAFÍA

- Sarkar P, Mehtani A, Gandhi HC, *et al.* Paraneoplastic ocular syndrome: a pandora's box of underlying malignancies. *Eye (Lond)*. 2022 Jul;36(7):1355–67.
- Bhavsar K V, Hedges T, Thirkill CE, *et al.* Paraneoplastic retinopathy associated with systemic follicular cell lymphoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2015 Mar;46(3):373–6.
- Fend F, Ferreri AJM, Coupland SE. How we diagnose and treat vitreoretinal lymphoma. *Br J Haematol*. 2016 Jun;173(5):680–92.
- Soussain C, Malaise D, Cassoux N. Primary vitreoretinal lymphoma: a diagnostic and management challenge. *Blood*. 2021 Oct;138(17):1519–34.
- Grommes C, Rubenstein JL, DeAngelis LM, *et al.* Comprehensive approach to diagnosis and treatment of newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Neuro Oncol*. 2019 Feb;21(3):296–305.
- Grimm SA, Pulido JS, Jahnke K, *et al.* Primary intraocular lymphoma: an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Report. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2007 Nov;18(11):1851–5.
- Chan C-C, Rubenstein JL, Coupland SE, *et al.* Primary vitreoretinal lymphoma: a report from an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group symposium. *Oncologist*. 2011;16(11):1589–99.
- Denise Carbonell, Sarakshi Mahajan, Soon-Phaik Chee, *et al.*, & the Study Group for Vitreoretinal Lymphoma Diagnostics (2021) Consensus Recommendations for the Diagnosis of Vitreoretinal Lymphoma, *Ocular Immunology and Inflammation*, 29:3, 507-520.
- Davis JL. Intraocular lymphoma: a clinical perspective. *Eye (Lond)*. 2013;27:153–162.
- Xu LT, Huang Y, Liao A, *et al.* Multimodal diagnostic imaging in primary vitreoretinal lymphoma. *Int J Retina Vitreous*. 2022 Aug 26;8(1):58.
- Davis JL. Intraocular lymphoma: a clinical perspective. *Eye (Lond)*. 2013 Feb;27(2):153–62.
- Missotten T, Tielemans D, Bromberg JE, *et al.* Multicolor flowcytometric immunophenotyping is a valuable tool for detection of intraocular lymphoma. *Ophthalmology*. 2013 May;120(5):991–6.
- Langerak AW, Groenen PJTA, Brüggemann M, *et al.* EuroClonality/BIOMED-2 guidelines for interpretation and reporting of Ig/TCR clonality testing in suspected lymphoproliferations. *Leukemia*. 2012 Oct;26(10):2159–71.
- Cassoux N, Merle-Beral H, Lehoang P, *et al.* Interleukin-10 and intraocular-central nervous system lymphoma. Vol. 108, *Ophthalmology*. United States; 2001. p. 426–7.
- Cassoux N, Giron A, Bodaghi B, *et al.* IL-10 measurement in aqueous humor for screening patients with suspicion of primary intraocular lymphoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 Jul;48(7):3253–9.
- Costopoulos M, Touitou V, Golmard J-L, *et al.* ISOLD: A New Highly Sensitive Interleukin Score for Intraocular Lymphoma Diagnosis. *Ophthalmology*. 2016 Jul;123(7):1626–8.
- Pulido JS, Johnston PB, Nowakowski GS, *et al.* The diagnosis and treatment of primary vitreoretinal lymphoma: a review. *Int J Retin Vitr*. 2018;4:18.
- Dawson AC, Williams KA, Appukuttan B, *et al.* Emerging diagnostic tests for vitreoretinal lymphoma: a review. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2018 Nov;46(8):945–54.
- Raja H, Salomão DR, Viswanatha DS, *et al.* Prevalence Of Myd88 L265p Mutation In Histologically Proven, Diffuse Large B-Cell Vitreoretinal Lymphoma. *Retina*. 2016 Mar;36(3):624–8.
- Hiemcke-Jiwa LS, Ten Dam-van Loon NH, Leguit RJ, *et al.* Potential Diagnosis of Vitreoretinal Lymphoma by Detection of MYD88 Mutation in Aqueous Humor With Ultrasensitive Droplet Digital Polymerase Chain Reaction. *JAMA Ophthalmol*. 2018 Oct;136(10):1098–104.
- Stacey AW, Pulido JS. The Concept of Minimal Residual Disease in the Treatment and Staging of Vitreoretinal Lymphoma. Vol. 40, *Retina (Philadelphia, Pa.)*. United States; 2020. p. 1213–4.
- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, *et al.* Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014/08/13. 2014;32(27):3059–68.
- Mashayekhi A, Shukla SY, Shields JA, *et al.* Choroidal lymphoma: clinical features and association with systemic lymphoma. *Ophthalmology*. 2014 Jan;121(1):342–51.
- Coupland SE, Damato B. Understanding intraocular lymphomas. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2008 Aug;36(6):564–78.
- Mashayekhi A, Shukla SY, Shields JA, *et al.* Choroidal lymphoma: clinical features and association with systemic lymphoma. *Ophthalmology*. 2014 Jan;121(1):342–51.
- Aronow ME, Portell CA, Sweetenham JW, *et al.* Uveal lymphoma: clinical features, diagnostic studies, treatment selection, and outcomes. *Ophthalmology* 2014; 121(1): 334–341.
- Arias JD, Kumar N, Fulco EA, *et al.* The seasick choroid: a finding on enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography of choroidal lymphoma. *Retin Cases Brief Rep*. 2013 Winter;7(1):19-22.
- Kam AW, Galvin J, Cherepanoff S, *et al.* Primary Choroidal Lymphoma Diagnosed with 27-Gauge Pars Plana Vitrectomy Choroidal Biopsy. Vol. 10, *Case reports in ophthalmology*. 2019. p. 213–20.

## 7. LINFOMA

29. Hernández-Pons A, Gómez-Beltrán E, Fernández-Zarzoso M, *et al.* Choroidal lymphoma diagnosed by polymerase chain reaction-based clonality assessment. *Eur J Ophthalmol.* 2021 Mar;31(2):NP97–101.
30. Mashayekhi A, Hasanreisoglu M, Shields CL, *et al.* External Beam Radiation For Choroidal Lymphoma: Efficacy and Complications. *Retina.* 2016 Oct;36(10):2006–12.
31. Mashayekhi A, Shields CL, Shields JA. Iris involvement by lymphoma: a review of 13 cases. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2013;41(1):19–26.
32. Li Z, Lin Z, Zhong Y, *et al.* Iris metastasis of diffuse large B-cell lymphoma misdiagnosed as primary angle-closure glaucoma: A case report and review of the literature. Vol. 16, *Open life sciences.* 2021. p. 61–8.
33. Koç İ, Kiratli H, Kapucu Y, Gündoğdu F, *et al.* Primary Ciliary Body Marginal Zone Lymphoma Presenting as Hemorrhagic Hypopyon. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021 Apr;29(3):496–9.
34. Kiratli H, Ağin A, Büyükeren B, *et al.* Primary Diffuse Large B-Cell Lymphoma of the Ciliary Body. Vol. 27, *Ocular immunology and inflammation.* England; 2019. p. 407–9.
35. Konstantinidis L, Angi M, Coupland SE, *et al.* Primary B-cell lymphoma of the ciliary body with 360° ('ring'-like) growth pattern. Vol. 28, *Eye (London, England).* 2014. p. 355–6.
36. Annibali O, Sabatino F, Mantelli F, *et al.* Review article: Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type lymphoma of ocular adnexa. Biology and treatment. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016 Apr;100:37–45.
37. Sassone M, Ponzoni M, Ferreri AJM. Ocular adnexal marginal zone lymphoma: Clinical presentation, pathogenesis, diagnosis, prognosis, and treatment. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2017;30(1–2):118–30.
38. Holm F, Mikkelsen LH, Kamper P, *et al.* Ocular adnexal lymphoma in Denmark: a nationwide study of 387 cases from 1980 to 2017. *Br J Ophthalmol.* 2021 Jul;105(7):914–20.
39. Olsen TG, Heegaard S. Orbital lymphoma. *Surv Ophthalmol.* 2019 Jan-Feb;64(1):45–66.
40. Ferreri AJM, Govi S, Pasini E, *et al.* Chlamydomydia psittaci eradication with doxycycline as first-line targeted therapy for ocular adnexae lymphoma: final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2012 Aug;30(24):2988–94.
41. Defrancesco I, Arcaini L. Overview on the management of non-gastric MALT lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2018 Mar;31(1):57–64.
42. Salar A, Domingo-Domenech E, Panizo C, *et al.* First-line response-adapted treatment with the combination of bendamustine and rituximab in patients with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT2008-01): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2014 Dec;1(3):e104–11.
43. Ficha técnica del rituximab. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
44. Schuler S, Brunner M, Bernauer W. Rituximab and Acute Retinal Necrosis in a Patient with Scleromalacia and Rheumatoid Arthritis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2016;24(1):96–8.
45. Dogra M, Bajgai P, Kumar A, *et al.* Progressive outer retinal necrosis after rituximab and cyclophosphamide therapy. *Indian J Ophthalmol* 2018;66:591–3.
46. Chan TSY, Cheung CYM, Yeung IYL, *et al.* Cytomegalovirus retinitis complicating combination therapy with rituximab and fludarabine. *Ann Hematol* 2015;94:1043–7.
47. Marinella MA. Bilateral conjunctivitis due to rituximab. *Ann Pharmacother* 2007;41:1318.
48. Bautista MA, Quan WD, Wang J. A Case of Chronic Conjunctivitis following Rituximab Therapy. *Adv Hematol.* 2009;2009:272495.
49. Bhatti MT, Salama AKS. Neuro-ophthalmic side effects of molecularly targeted cancer drugs. *Eye* 2018; 32: 287–301.
50. Hashida N, Ohguro N, Nishida K. Efficacy and complications of intravitreal rituximab injection for treating primary vitreoretinal lymphoma. *Transl Vis Sci Technol* 2012;1:1.
51. Dalvin LA, Shields CL, Orloff M, *et al.* CHECKPOINT INHIBITOR IMMUNE THERAPY: Systemic Indications and Ophthalmic Side Effects. *Retina.* 2018 Jun;38(6):1063–1078.
52. Nguyen AT, Elia M, Materin MA, *et al.* Cyclosporine for dry eye associated with nivolumab: a case progressing to corneal perforation. *Cornea* 2016;35:399–401.
53. Basilious A, Lloyd JC. Posterior subcapsular cataracts and hypotony secondary to severe pembrolizumab induced uveitis: case report. *Can J Ophthalmol* 2016;51:e4–e6.
54. Karlin J, Gentzler R, Golen J. Bilateral anterior uveitis associated with nivolumab therapy. *Ocul Immunol Inflamm* 2018;26:283– 285.
55. Kanno H, Ishida K, Yamada W, *et al.* Uveitis induced by programmed cell death protein 1 inhibitor therapy with nivolumab in metastatic melanoma patient. *J Infect Chemother* 2017;23:774–777.
56. Abu Samra K, Valdes-Navarro M, Lee S, *et al.* A case of bilateral uveitis and papillitis in a patient treated with pembrolizumab. *Eur J Ophthalmol* 2016;26:e46–e48.
57. Arai T, Harada K, Usui Y, *et al.* Case of acute anterior uveitis and Vogt-Koyanagi-Harada syndrome-like eruptions induced by nivolumab in a melanoma patient. *J Dermatol* 2017;44: 975–976.
58. Matsuo T, Yamasaki O. Vogt-Koyanagi-Harada disease-like posterior uveitis in the course of nivolumab (anti-PD-1 antibody), interposed by vemurafenib (BRAF inhibitor), for metastatic cutaneous malignant melanoma. *Clin Case Rep* 2017; 5:694–700.

## 7. LINFOMA

59. Makarious D, Horwood K, Coward JIG. Myasthenia gravis: an emerging toxicity of immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer* 2017;82:128–136.
60. Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, *et al.* Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 2016;60:210–225.
61. Ficha técnica polatuzumab vedotin. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/polivy-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/polivy-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
62. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, *et al.* RESONATE Investigators. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2014 Jul 17;371(3):213-23.
63. 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 Aug;257(8):1771-1781.
64. Chiu ZK, Goh JK, Ling C, *et al.* Ibrutinib-related uveitis: A case series. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2022 Jan 22;25:101300.
65. Bohn M, Bravo-Ljubetic L, Lee RWJ, *et al.* Ibrutinib-related uveitis: A report of two severe cases. *Eur J Ophthalmol*. 2022 Jul;32(4):NP94-NP97.
66. Saenz-de-Viteri M, Cudrnak T. Bilateral cystoid macular edema in a patient with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *Leuk Lymphoma*. 2019;60: 842–844.
67. Ficha técnica temsirolimus. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/torisel-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/torisel-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
68. Al-Tweigeri T, Nabholz JM, Mackey JR: Ocular toxicity and cancer chemotherapy. A review. *Cancer* 1996; 78: pp. 1359-1373.
69. Curran CF, Luce JK: Ocular adverse reactions associated with adriamycin (Doxorubicin). *Am J Ophthalmol* 1989; 108: pp. 709-711.
70. Ficha técnica pixantrona. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pixuvri-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pixuvri-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
71. Ficha técnica bexaroteno. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/targretin-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/targretin-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
72. Duvic, Madeleine, Martin, *et al.* Phase 2 and 3 Clinical Trial of Oral Bexarotene (Targretin Capsules) for the Treatment of Refractory or Persistent Early-Stage Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Arch Dermatol*. 2001;137(5):581-593.
73. Shingleton BJ, Bienfang DC, Albert DM, *et al.* Ocular Toxicity Associated With High-Dose Carmustine. *Arch Ophthalmol*. 1982;100(11):1766–1772.
74. Wang MY, Arnold AC, Vinters HV, *et al.* Bilateral blindness and lumbosacral myelopathy associated with high-dose carmustine and cisplatin therapy. *Am J Ophthalmol*. 2000 Sep;130(3):367-8.
75. Chrousos GA, Oldfield EH, Doppman JL, *et al.* Prevention of ocular toxicity of carmustine (BCNU) with supraorbital intracarotid infusion. *Ophthalmology*. 1986 Nov;93(11):1471-5.
76. Ficha técnica tiotepa. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tepadina-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tepadina-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
77. Hoehn ME, Vestal R, Calderwood J, *et al.* Ocular Complications in School-Age Children and Adolescents after Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *Am J Ophthalmol*. 2020 May;213:153-160.
78. Hoehn ME, Calderwood J, Gannon E, *et al.* Ocular complications in a young pediatric population following bone marrow transplantation. *J AAPOS*. 2018 Apr;22(2):102-106.e1.
79. Ng J, Sadiq M, Mansoor Q. Ocular toxicity following carboplatin chemotherapy for neuroendocrine tumour of the bladder. *J Oncol Pharm Pract*. 2022 Aug 24:10781552221122005.
80. Lewis P, Waqar S, Yiannakis D, *et al.* Unilateral optic disc papilloedema following administration of carboplatin chemotherapy for ovarian carcinoma. *Case Rep Oncol* 2014; 7: 29–32.
81. Rankin EM, Pitts JF. Ophthalmic toxicity during carboplatin therapy. *Ann Oncol* 1993; 4: 337–338.
82. Lauer AK, Wobig JL, Shults WT, *et al.* Severe ocular and orbital toxicity after intracarotid etoposide phosphate and carboplatin therapy. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 230–233.
83. Ficha técnica oxaliplatino. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/69288/69288\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/69288/69288_ft.pdf) [Acceso marzo 2023].
84. Noor A, Desai A, Singh M. Reversible ocular toxicity of oxaliplatin: a case report. *Cureus*. 2019 May 1;11(5):e4582

## 8. RECOMENDACIONES

### 8.1. VALORACIÓN DE PUNTOS CRÍTICOS

A partir de la revisión de la evidencia, se identificaron los puntos críticos en el manejo de las manifestaciones oftalmológicas en pacientes con neoplasias en los que sería necesario establecer recomendaciones para ayudar a los especialistas implicados en la toma de decisiones. Para cada uno de los puntos críticos se redactaron 14 afirmaciones clínicas que fueron sometidas a valoración por los miembros de la SEHH y de la SEO con el fin de conocer el grado de acuerdo con las mismas y poder establecer recomendaciones.

En la tabla 1 se recogen los puntos críticos y el número de afirmaciones para cada uno de ellos.

**Tabla 1. Puntos críticos en el manejo de manifestaciones oftalmológicas en el paciente con neoplasia hematológica.**

PUNTOS CRÍTICOS	AFIRMACIONES
Manejo y seguimiento del paciente con neoplasia hematológica en tratamiento con corticoides	6
Valoraciones que realizar antes del inicio del tratamiento con efectos adversos oftalmológicos	1
Manejo de infecciones oculares derivadas del tratamiento antineoplásico sistémico	2
Hallazgos exploratorios oftalmológicos como expresión de una gammapatía monoclonal no diagnosticada	1
Nivel por encima del cual puede haber hiperviscosidad en la macroglobulinemia de Waldenström (estando asintomático)	1
Valoración oftalmológica en pacientes con neoplasia hematológica con más riesgo de desarrollar complicaciones oculares	3
<b>TOTAL</b>	<b>14</b>

Se solicitó a los especialistas en oftalmología o hematología de las correspondientes Sociedades Científicas, que respondieran al cuestionario puntuando el nivel de acuerdo para cada una de las afirmaciones planteadas siguiendo la escala de Likert de 9 puntos (1 en total desacuerdo; 9 en total acuerdo). Los criterios de valoración de esta escala son los siguientes:

- **1-3:** Estoy en desacuerdo con la afirmación (cuanta menor puntuación, mayor grado de desacuerdo).

- **4-6:** Ni acuerdo ni desacuerdo con la afirmación, no tengo un criterio totalmente sobre la cuestión (elegir 4 o 6 si se está más bien cerca del desacuerdo o del acuerdo respectivamente).
- **7-9:** Estoy de acuerdo con la afirmación (cuanta mayor puntuación, mayor acuerdo).

El análisis estadístico de los datos consiste en una presentación descriptiva de los parámetros analizados. El tratamiento estadístico de los datos se realizó con el paquete informático IBM SPSS Statistics 20.0.0 para Windows.

### PERFIL DE PARTICIPANTES

La encuesta fue realizada por 195 participantes. Siendo un **58,5% hematólogos** y un **41,5% oftalmólogos**. La mayoría de los participantes (60,5%) tenía **más de 15 años de experiencia** como especialista.

En la tabla 2 se recogen las áreas de especialización de los participantes dentro de su especialidad.

**Tabla 2. Especialidad de los participantes.**

ESPECIALIDAD	%
<b>Hematología* (n=114)</b>	<b>58,5%</b>
Gammapatías monoclonales	30,6%
Leucemia	22,8%
Linfoma	29,1%
Otros†	17,5%
<b>Oftalmología** (81)</b>	
Córnea y Superficie Ocular	26,4%
Uveítis	13,2%
Oculoplástica y órbita	13,2%
Glaucoma	13,2%
Otros††	34,0%

\*Hematología: Opción multirrespuesta (sobre n=114); †Otros: Hematología general (n=4); anemias (n=1); coagulopatía (n=2); trasplante (n=7); eritropatología (n=1); diagnóstico (n=1); clínica (n=1); síndromes mielodisplásicos (n=9); púrpura trombocitopénica inmune (n=4); hemoterapia (n=1); laboratorio (n=3); hemostasia (n=1); hemoglobi-nopatías (n=1); \*\*Oftalmología: opción multirrespuesta (sobre n=81); ††Otros: Estrabismo y oftalmología pediátrica (n=9); vitreo-retina (n=16); oftalmología general (n=4); neurooftalmología (n=4); motilidad (n=1); refractiva (n=1); oncología ocular (n=1).

## 8. RECOMENDACIONES

Entre los participantes había representantes de todas las comunidades autónomas (Tabla 3).

**Tabla 3. Participantes por comunidades autónomas.**

COMUNIDAD AUTÓNOMA	N	%
Andalucía	24	12,3
Aragón	14	7,2
Canarias	11	5,6
Cantabria	4	2,1
Castilla y León	23	11,8
Castilla-la Mancha	7	3,6
Cataluña	23	11,8
Comunidad de Madrid	38	19,5
Comunidad Foral de Navarra	4	2,1
Comunidad Valenciana	11	5,6
Extremadura	6	3,1
Galicia	8	4,1
Islas Baleares	5	2,6
La Rioja	1	0,5
País Vasco	4	2,1
Principado de Asturias	8	4,1
Región de Murcia	4	2,1
<b>TOTAL</b>	<b>195</b>	<b>100,0</b>

### GRADO DE ACUERDO CON LAS AFIRMACIONES

En las tablas 4-9 se recogen los resultados del cuestionario para cada punto crítico. El grado de consenso se estableció por concordancia por terciles en función del valor de la mediana. Se definió el consenso como un acuerdo superior al 66% en el tercil de la mediana.

Se alcanzó consenso en el acuerdo (tercil de la mediana 7-9) en 10 de las afirmaciones. No se alcanzó consenso en 4 afirmaciones (en ninguno de los terciles).

- Con la decisión del inicio de una terapia de corticoides que se prevea que vaya a ser crónica (mayor de 3 meses), en pacientes sin antecedentes de glaucoma se realizará una valoración ordinaria por oftalmología, para control de la tensión ocular, durante los primeros meses del tratamiento.
- En pacientes con neoplasia hematológica en tratamiento crónico con dosis mantenidas de prednisona de 10 mg/día, en ausencia de síntomas oculares se realizará una exploración completa anual.
- En pacientes con neoplasia hematológica en tratamiento crónico con corticoides (mayor de 3 meses), la derivación a oftalmología se debe hacer a los tres meses del tratamiento con corticoides, y posteriormente, se hará un control anual, no requiriendo más seguimiento si no existe un aumento de la tensión intraocular.
- Se recomienda solicitar una valoración oftalmológica en pacientes con leucemia sintomáticos y en pacientes con leucemia asintomáticos cuando exista hiperleucocitosis ( $>50.000/\mu\text{L}$ , leucemia linfoblástica, etc.).

## 8. RECOMENDACIONES

**Tabla 4. Punto crítico: Manejo y seguimiento del paciente con neoplasia hematológica en tratamiento con corticoides.**

AFIRMACIONES	Mediana	Rango mediana	Participantes en rango de acuerdo (7-9)	Participantes en rango de indiferente (4-6)	Participantes en rango de desacuerdo (1-3)	Consenso
Con la decisión del inicio de una terapia de corticoides que se prevea que vaya a ser crónica (mayor de 3 meses) en pacientes con glaucoma preexistente, antes del inicio del tratamiento con corticoides, el oftalmólogo realizará un examen oftalmológico e indicará la periodicidad de las revisiones según los hallazgos exploratorios.	8	7-9	151 (77,4%)	35 (18,0%)	9 (4,6%)	Consenso
Con la decisión del inicio de una terapia de corticoides que se prevea que vaya a ser crónica (mayor de 3 meses), en pacientes sin antecedentes de glaucoma se realizará una valoración ordinaria por oftalmología, para control de la tensión ocular, durante los primeros meses del tratamiento.	8	7-9	91 (46,8%)	52 (26,6%)	52 (26,6%)	No consenso
En pacientes con neoplasia hematológica en tratamiento crónico con corticoides (mayor de 3 meses), con síntomas oftalmológicos como dolor o alteraciones de la visión, la valoración será preferente.	9	7-9	181 (92,8%)	13 (6,7%)	1 (0,5%)	Consenso
En pacientes con neoplasia hematológica en tratamiento crónico con corticoides (mayor de 3 meses), con síntomas oftalmológicos leves (sequedad, lagrimeo, sensación de cuerpo extraño, molestias inespecíficas...) la valoración se realizará de manera ordinaria.	8	7-9	139 (71,3%)	45 (23,1%)	11 (5,6%)	Consenso
En pacientes con neoplasia hematológica en tratamiento crónico con dosis mantenidas de prednisona de 10 mg/día, en ausencia de síntomas oculares se realizará una exploración completa anual.	8	7-9	110 (56,4%)	58 (29,8%)	27 (13,8%)	No consenso
En pacientes con neoplasia hematológica en tratamiento crónico con corticoides (mayor de 3 meses), la derivación a oftalmología se debe hacer a los tres meses del tratamiento con corticoides, y posteriormente, se hará un control anual, no requiriendo más seguimiento si no existe un aumento de la tensión intraocular.	8	7-9	96 (49,2%)	75 (38,5%)	24 (12,4%)	No consenso

## 8. RECOMENDACIONES

**Tabla 5. Punto crítico: Valoraciones que realizar antes del inicio del tratamiento con efectos adversos oftalmológicos.**

AFIRMACIONES	Mediana	Rango mediana	Participantes en rango de acuerdo (7-9)	Participantes en rango de indiferente (4-6)	Participantes en rango de desacuerdo (1-3)	Consenso
En pacientes con neoplasia hematológica, al pautar un tratamiento con conocidos efectos oculares moderados-severos se realizará una exploración oftalmológica según se indique en la ficha técnica del fármaco prescrito.	9	7-9	182 (93,3%)	11 (5,7%)	2 (1,0%)	Consenso

**Tabla 6. Punto crítico: Manejo de infecciones oculares derivadas del tratamiento antineoplásico sistémico.**

AFIRMACIONES	Mediana	Rango mediana	Participantes en rango de acuerdo (7-9)	Participantes en rango de indiferente (4-6)	Participantes en rango de desacuerdo (1-3)	Consenso
Los pacientes con neoplasia hematológica en tratamiento con antineoplásico sistémico que presenten síntomas o signos leves como ojo rojo, picor, sensación de cuerpo extraño, lagrimeo o sequedad se remitirá de forma preferente a oftalmología para valoración e inicio de tratamiento.	8	7-9	142 (72,9%)	45 (23,2%)	8 (4,0%)	Consenso
Los pacientes con neoplasia hematológica en tratamiento antineoplásico sistémico que presenten alteración de la visión, como visión doble o visión borrosa, serán remitidos a Oftalmología de forma preferente-urgente.	9	7-9	190 (97,4%)	4 (2,0%)	1 (0,5%)	Consenso

**Tabla 7. Punto crítico: Hallazgos exploratorios oftalmológicos como expresión de una Gammapatía Monoclonal no diagnosticada.**

AFIRMACIONES	Mediana	Rango mediana	Participantes en rango de acuerdo (7-9)	Participantes en rango de indiferente (4-6)	Participantes en rango de desacuerdo (1-3)	Consenso
La presencia de queratopatía no filiada, hemorragias retinianas por hiperviscosidad, desprendimientos neurosensoriales exudativos de retina, en pacientes mayores de 50 años debe contemplar el estudio hematológico básico con hemograma, proteinograma y determinación de cadenas ligeras libres en suero. Si el proteinograma evidencia un componente monoclonal o está alterada la ratio de cadenas ligeras libres en suero, se debe remitir al paciente a la consulta de hematología para completar estudio.	9	7-9	182 (93,3%)	12 (6,2%)	1 (0,5%)	Consenso



## 8. RECOMENDACIONES

**Tabla 8. Punto crítico: Nivel por encima del cual puede haber hiperviscosidad en la Macroglobulinemia de Waldenström (estando asintomático).**

AFIRMACIONES	Mediana	Rango mediana	Participantes en rango de acuerdo (7-9)	Participantes en rango de indiferente (4-6)	Participantes en rango de desacuerdo (1-3)	Consenso
En pacientes con diagnóstico de Macroglobulinemia de Waldenström asintomático, con componente monoclonal superior a 3 g/dL, derivar a Oftalmología para realizar fondo de ojo y descartar hiperviscosidad.	9	7-9	154 (79,0%)	34 (17,4%)	7 (3,5%)	Consenso

**Tabla 9. Punto crítico: Valoración oftalmológica en pacientes con neoplasia hematológica con más riesgo de desarrollar complicaciones oculares.**

AFIRMACIONES	Mediana	Rango mediana	Participantes en rango de acuerdo (7-9)	Participantes en rango de indiferente (4-6)	Participantes en rango de desacuerdo (1-3)	Consenso
Se recomienda solicitar una valoración oftalmológica en pacientes con leucemia sintomáticos y en pacientes con leucemia asintomáticos cuando exista hiperleucocitosis (>50.000/ $\mu$ L, leucemia linfoblástica, etc.).	8	7-9	124 (63,6%)	56 (28,8%)	15 (7,6%)	No consenso
En pacientes con leucemia aguda se realizará seguimiento oftalmológico cuando existan alteraciones constatadas como hemorragias retinianas, exudados algodonosos, oclusión vena central de la retina, tratamiento con esteroides u otros.	9	7-9	183 (93,9%)	10 (5,2%)	2 (1,0%)	Consenso
En pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central la evaluación oftalmológica debe formar parte del estudio de extensión.	9	7-9	180 (92,3%)	14 (7,2%)	1 (0,5%)	Consenso

## 8. RECOMENDACIONES

### 8.2. RECOMENDACIONES

En base a la evidencia analizada, a los resultados obtenidos y al criterio clínico del grupo de expertos, se establecieron las siguientes recomendaciones para ayudar a los especialistas implicados en la toma de decisiones en el manejo de las manifestaciones oftalmológicas asociadas a las neoplasias hematológicas.

#### Manejo y seguimiento del paciente con neoplasia hematológica en tratamiento con corticoides

Se recomienda que, con la decisión del inicio de una terapia de corticoides que se prevea que vaya a ser crónica (mayor de 3 meses) en pacientes con **glaucoma preexistente**, antes del inicio del tratamiento con corticoides, el oftalmólogo realice un examen oftalmológico indicando la periodicidad de las revisiones según los hallazgos exploratorios.

Se recomienda que en pacientes con neoplasia hematológica en tratamiento crónico con corticoides (mayor de 3 meses), con **síntomas oftalmológicos** como dolor o alteraciones de la visión, la valoración sea preferente.

Se recomienda, en pacientes con neoplasia hematológica en tratamiento crónico con corticoides (mayor de 3 meses), con **síntomas oftalmológicos leves** (sequedad, lagrimeo, sensación de cuerpo extraño, molestias inespecíficas...) realizar una valoración de manera ordinaria.

#### Valoraciones que realizar antes del inicio del tratamiento con efectos adversos oftalmológicos

Se recomienda, en pacientes con neoplasia hematológica, **al pautar un tratamiento con conocidos efectos oculares moderados-severos** realizar una exploración oftalmológica según se indique en la ficha técnica del fármaco prescrito.

#### Manejo de infecciones oculares derivadas del tratamiento antineoplásico sistémico

Se recomienda, remitir de forma preferente a **Oftalmología para valoración e inicio de tratamiento** a los pacientes con neoplasia hematológica **en tratamiento con antineoplásico sistémico** que presenten

**síntomas o signos leves** como ojo rojo, picor, sensación de cuerpo extraño, lagrimeo o sequedad.

Se recomienda remitir a Oftalmología de forma preferente-urgente a los pacientes con neoplasia hematológica **en tratamiento antineoplásico sistémico que presenten alteración de la visión**, como visión doble o visión borrosa.

#### Hallazgos exploratorios oftalmológicos como expresión de una Gammopatía Monoclonal no diagnosticada

Se recomienda contemplar el estudio hematológico básico con hemograma, proteinograma y determinación de cadenas ligeras libres en suero en pacientes mayores de 50 años con presencia de **queratopatía no filiada, hemorragias retinianas por hiperviscosidad, desprendimientos neurosensoriales exudativos de retina**. Si el proteinograma evidencia un componente monoclonal o está alterada la ratio de cadenas ligeras libres en suero, se recomienda remitir al paciente a la **consulta de hematología para completar estudio**.

#### Nivel por encima del cual puede haber hiperviscosidad en la Macroglobulinemia de Waldenström (estando asintomático)

Se recomienda en pacientes con **diagnóstico de Macroglobulinemia de Waldenström asintomático, con componente monoclonal superior a 3 g/dL, derivar a Oftalmología** para realizar fondo de ojo y descartar hiperviscosidad.

#### Valoración oftalmológica en pacientes con neoplasia hematológica con más riesgo de desarrollar complicaciones oculares

Se recomienda en pacientes con **leucemia aguda** realizar **seguimiento oftalmológico cuando existan alteraciones constatadas** como hemorragias retinianas, exudados algodonosos, oclusión vena central de la retina, tratamiento con esteroides u otros.

Se recomienda que en pacientes con **linfoma primario del sistema nervioso central** la **evaluación oftalmológica** forme parte del **estudio de extensión**.

## 9. ÍNDICE POR EVENTOS OFTALMOLÓGICOS

Ablación miópica.....	14	Conjuntivitis crónica.....	26
Acúmulo de lipofusina.....	33	Dacriocistitis.....	35
Adelgazamiento de la esclera.....	7, 20	Daño corneal.....	13
Afectación de pares craneales.....	15	Decoloración.....	7, 20
Alteración de la visión de los colores.....	19	Decoloración del iris.....	34
Alteraciones en la motilidad ocular.....	35	Defecto epitelial persistente.....	18
Ametropías altas.....	15	Dermoides.....	15
Amiloidosis.....	6, 12, 13	Deslumbramiento.....	15, 20
Anisocoria.....	34	Desprendimiento de retina exudativo.....	19
Atrofia óptica.....	27	Desprendimientos del epitelio pigmentario de la retina.....	20
Aumento de la presión intracraneal (pseudotumor cerebral).....	27	Desprendimientos neurosensoriales agudos o crónicos de la retina.....	20
Aumento de presión intraocular.....	27, 37	Desprendimientos serosos de la retina.....	14
Blefaritis.....	16, 17, 39	Dilatación venosa.....	14
Blefarokonjuntivitis.....	7, 19	Diplopía.....	6, 13, 15, 25, 28, 37
Cambio corneal.....	13, 18	Discapacidad visual sintomática.....	20
Cambio epitelial.....	18	Dolor.....	16, 27, 34, 35, 37, 38, 50
Cambio hipermetrópico.....	18	Dolor ocular.....	25, 26, 37
Cambio miópico.....	17	Ectropión.....	25
Cambios microquísticos epiteliales (MECs).....	18	Edema.....	7, 14, 15, 17, 20, 25, 26, 27, 28, 32, 33, 35, 38, 39, 40
Carcinoma de células escamosas.....	29	Edema conjuntival.....	7, 17
Carcinoma adenoide quístico....	35	Edema de papila.....	7, 20, 27, 32, 33, 40
Carcinoma sebáceo.....	17	Edema de papila secundario a pseudotumor cerebral.....	7, 20
Catarata.....	7, 15, 16, 17, 20, 36, 38, 39, 40	Edema macular.....	14, 15, 26, 27, 32, 38, 40
Catarata subcapsular posterior.....	20	Edema macular quístico.....	27
Cefalea.....	27	Edema palpebral.....	28, 35
Ceguera bilateral.....	14	Edema retiniano.....	15
Ceguera cortical.....	19, 28	Efusión uveal.....	17, 18
Celulitis orbitaria.....	25	Efusión uveal masiva.....	19
Celulitis preseptal.....	25	Enrojecimiento.....	34, 36
Chalazión.....	16, 17	Entropión.....	25
Coloboma de úvea.....	15	Epífora.....	7, 19, 28
Coloboma de nervio óptico.....	15	Escleritis.....	31
Comprometer la movilidad.....	28		
Conjuntivitis.....	7, 15, 16, 17, 20, 36, 38, 39, 40		

## 9. ÍNDICE POR EVENTOS OFTALMOLÓGICOS

- Escotomas..... 6, 13, 15, 26, 27, 28, 40
- Escozor ocular..... 25, 26
- Estenosis de la vía lagrimal..... 19
- Exacerbación de retinopatía por radiación..... 7, 27
- Exoftalmos..... 7, 20, 25, 35
- Extensión epibulbar..... 34
- Extensión extra-escleral..... 34
- Extensión orbitaria..... 34
- Extensión tumoral..... 34
- Exudados algodonosos..... 26, 40, 50
- Fotofobia..... 6, 13, 18, 25, 26, 27, 34, 37
- Glaucoma agudo..... 7, 17
- Glaucoma congénito..... 15
- Glaucoma cortisónico..... 7, 20
- Hemianopsia homónima izquierda transitoria..... 19
- Hemorragias..... 6, 7, 14, 20, 26, 27, 29, 38, 39, 48, 49, 50
- Hemorragias en astilla..... 27
- Hemorragias retinianas..... 14, 26, 29, 39, 50
- Hemorragias subconjuntivales..... 7, 20, 29, 38
- Hemorragias subconjuntivales retinianas..... 7, 20
- Herpes zóster oftálmico..... 16
- Hipema..... 3, 35
- Hipopion..... 26, 31, 35
- Hipopion hemorrágico..... 35
- Histiocitosis por almacenamiento de cristales..... 12
- Hormigueos..... 16
- Infecciones oportunistas..... 7, 20, 36
- Infiltración del Sistema nervioso central..... 6
- Inflamación palpebral..... 25
- Inyección conjuntival..... 27
- Isquemia..... 15, 26
- Isquemia severa de la retina..... 19
- Isquemia severa del nervio óptico..... 19
- Lagrimo..... 25, 26, 36, 37, 39, 40, 47, 48, 50
- Lesiones dérmicas..... 16
- Lesiones escamosas proliferativas..... 29
- Lesiones multifocales amarillo-cremosas..... 33
- Lesiones sub-EPR..... 32
- Limitación de la movilidad del globo ocular..... 6, 13
- Linfoma coroideo..... 33, 34
- Linfoma coroideo primario..... 33, 34
- Linfoma coroideo secundario..... 34
- Linfoma de cuerpo ciliar..... 6, 34
- Linfoma de Iris..... 6, 34
- Linfoma ocular..... 31
- Linfoma primario de cuerpo ciliar (LPCC)..... 34
- Linfoma primario de iris (LPI)..... 34
- Linfoma retiniano con afectación secundaria de iris..... 34
- Linfoma uveal..... 31, 33, 34
- Linfoma vítreo-retiniano primario (LVRP)..... 31, 32, 33, 34
- Linfomas de anejos oculares (LAO)..... 35
- Linfomas de anejos oculares primario (LAOP)..... 35
- Maculopatía media aguda paracentral..... 5
- Maculopatía por paraproteína..... 12, 15
- Malformaciones vasculares..... 35
- Mancha rojo salmón..... 35
- Manchas de Roth..... 26
- Masas conjuntivales..... 26
- Masas intraorbitarias..... 6, 31, 35
- Masas palpebrales palpables..... 35
- Masas y lesiones ocupantes de espacio (LOE)..... 12, 13
- Metamorfopsia..... 33
- Microftalmos..... 15
- Microquistes corneales..... 7, 27
- Miodesopsias..... 31
- Miopía inducida..... 7, 20
- Miopización..... 18
- Neovascularización retiniana..... 27
- Neuritis óptica..... 19, 26

## 9. ÍNDICE POR EVENTOS OFTALMOLÓGICOS

- Neuritis retrobulbar bilateral..... 19
- Neuritis retrobulbar unilateral..... 19
- Neuropatía inducida por vincristina..... 28
- Neuropatía óptica..... 6, 27, 28, 31
- Neuropatía óptica paraneoplásica..... 6, 31
- Neurorretinopatía macular aguda..... 5
- Oclusión de la vena central de la retina..... 6, 15
- Oclusión venosa de rama o vena central de la retina..... 26
- Oclusiones vasculares capilares..... 39
- Ojo rojo..... 6, 25, 26, 27, 37, 38, 39, 40, 48, 50
- Ojo seco..... 7, 17, 18, 28, 29, 36, 37, 38, 39, 40
- Opacificación e irregularidades corneales..... 13
- Papiledema..... 6, 15, 19, 25, 27
- Papilitis..... 26
- Parálisis de los músculos extraoculares miopáticos..... 7, 20
- Parálisis de pares craneales..... 28
- Parche asalmonado.....33
- Patología uveal..... 6
- Percepción alterada del color..... 19
- Pérdida de visión ipsilateral..... 19
- Pérdida de visión/Pérdida de agudeza visual..... 6, 13, 15, 27, 34, 39, 40
- Pérdida súbita de agudeza visual..... 28
- Plasmocitomas..... 6, 12, 13
- Pliegues coroideos..... 33
- Precipitados de iris nodulares o difusos..... 34
- Precipitados retroqueráticos..... 31
- Proptosis..... 6, 25
- Protrusión ocular..... 6, 13
- Pseudohipopión..... 34
- Pseudotumor orbitario..... 35
- Ptosis..... 25, 35, 37, 40
- Pupilas puntiformes..... 7, 19
- Quemosis..... 26
- Queratitis infecciosa..... 18
- Queratitis intersticial..... 13
- Queratoacantomas..... 29
- Queratoconjuntivitis sicca..... 7, 19
- Queratopatía..... 6, 13, 14, 18, 28, 48, 50
- Queratopatía cristalina.....12, 13
- Reacción inflamatoria..... 31, 33
- Restricción de los movimientos oculares..... 25
- Retinopatía..... 6, 7, 14, 15, 19, 26, 27, 31, 40
- Retinopatía leucémica..... 26
- Retinopatía pigmentaria..... 19
- Retinopatía por radiación..... 7, 27
- Sensación de cuerpo extraño..... 26, 27, 35, 36, 37, 39, 40, 47, 48, 50
- Síndrome de mascarada..... 31
- Síndrome de Vogt Koyanagui Harada..... 29
- Síndrome del seno cavernoso..... 19
- Sinequias..... 31
- Tortuosidad..... 14
- Tortuosidad venosa..... 26
- Tumores orbitarios..... 35
- Uveítis anterior..... 7, 26, 27, 31, 34, 37, 38
- Uveítis anterior aguda..... 17
- Uveítis con hipopion..... 26
- Uveítis con hipopion en ojo blanco..... 26
- Uveítis posterior..... 31, 33, 37
- Vasos en sacacorchos..... 26
- Visión borrosa.....6, 7, 15, 17, 18, 19, 20, 25, 26, 27, 31, 33, 34, 37, 38, 40, 48, 50
- Visión doble..... 25, 48, 50
- Vitritis..... 31, 32, 33
- Xeroftalmia..... 36

## 10. ANEXO. TRATAMIENTOS ANTINEOPLÁSICOS

### GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

- Se marcan en verde aquellos tratamientos con efectos adversos oftalmológicos recogidos en su ficha técnica.
- Se marcan en azul aquellos tratamientos con efectos adversos oftalmológicos reportados por los autores, pero no recogidos en ficha técnica.
- Se marcan en blanco aquellos tratamientos sin efectos adversos oftalmológicos.

CLASE TRATAMIENTO	TRATAMIENTO	EVENO OFTALMOLÓGICO SEGÚN FICHA TÉCNICA	FRECUENCIA	GRADO	OFTALMÓLOGO ESPECIALISTA
Quimioterapia	Ciclofosfamida <sup>1</sup>	Visión borrosa	Raras (>1/10.000 a <1/1.000)	Leve	Oftalmología general
		Trastorno de la visión		Leve	Oftalmología general
		Conjuntivitis	Muy raras (<1/10.000)	Leve	Oftalmología general
		Edema corneal		Leve	Córnea
		Aumento del lagrimeo	No conocida	Leve	Oftalmología general
	Doxorrubicina <sup>2</sup>	Conjuntivitis	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Leve	Oftalmología general
		Aumento de lagrimeo	No conocida	Leve	Oftalmología general
	Cisplatino <sup>3</sup> _uso excepcional	Neuropatía óptica	Raros (≥1/10.000 a <1/1.000)	Grave	Neurooftalmología
		Pérdida en el movimiento de los ojos		Grave	Neurooftalmología
		Visión borrosa	No conocida	Leve	Oftalmología general
		Pigmentación retiniana		Leve	Retina
		Papiloedema (asociado a hipertensión intracraneal)		-	
		Retinopatía serosa central		Moderado	Retina
		Ceguera cortical		Grave	Neurooftalmología
Ceguera de colores	Grave	Neurooftalmología			
Bendamustina <sup>4</sup>	Sin efectos*		-		
Agentes Inmunomoduladores	Lenalidomida <sup>5</sup>	Cataratas	Muy frecuentes (≥1/10)	Cualquier grado	
		Cataratas	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Grado 3-4	
		Visión borrosa	Muy frecuentes (≥1/10)	Cualquier grado	
		Disminución de la agudeza visual	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Cualquier grado	
		Ceguera	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Grado 3-4	
		Tromboembolismo venoso			
		Tromboembolismo arterial			
		Neuropatía periférica			
		Reactivación viral			
	Pomalidomida <sup>6</sup>	Cataratas	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Cualquier grado Grado 3-4	
		Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) o reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos [síndrome de DRESS]-Eventos tromboembólicos			
		Neuropatía periférica			
		Zóster			
		Talidomida <sup>7</sup> uso excepcional	Neuropatía periférica		-
	Fenómenos tromboembólicos				
	Zóster				

## 10. ANEXO. TRATAMIENTOS ANTINEOPLÁSICOS

### GAMMAPATÍAS MONOCLONALES (continuación)

CLASE TRATAMIENTO	TRATAMIENTO	EVENTO OFTALMOLÓGICO SEGÚN FICHA TÉCNICA	FRECUENCIA	GRADO	OFTALMÓLOGO ESPECIALISTA
Acondicionamiento	Melfalán <sup>8</sup>	Sin efectos*		-	
Inhibidor de la exportación nuclear (EXPORTINA XPO-1)	▼ Selinexor <sup>9</sup> aprobado por EMA pero no comercializado en España	Visión borrosa	Muy frecuentes (≥1/10)	Cualquier grado	
		Catarata	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Cualquier grado	
		Alteración visual		Grado 3-4	
		Catarata	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Grado 3-4	
		Visión borrosa			
		Alteración visual			
Anticuerpos monoclonales	Zanubrutinib <sup>10</sup> (macroglobulinemia de Waldenström)	Sin efectos*			
	▼ Elotuzumab <sup>11</sup>	No documentado <sup>†</sup>	-	-	
	▼ Daratumumab <sup>12</sup>	Efusión coroidea, uveítis	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	-	Uveítis
	▼ Isatuximab <sup>13</sup>	Quemosis hemorrágica	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	-	Córnea
Anticuerpo conjugado anti_BCMA	Belantamab mafodotina <sup>14</sup>	Queratopatía	Muy frecuentes (≥1/10)	Cualquier grado (71%) Grado 3-4 (31%)	General
		Episodios de visión borrosa		Cualquier grado (25%) Grado 3-4 (4%)	General
		Episodios de ojo seco		Cualquier grado (15%) Grado 3-4 (1%)	General o córnea
		Fotofobia	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Cualquier grado (4%) Grado 3-4 (0%)	General
		Irritación ocular		Cualquier grado (3%) Grado 3-4 (0%)	General
		Queratitis ulcerosa	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Cualquier grado (1%) Grado 3-4 (1%)	Córnea
		Queratitis infecciosa		Cualquier grado (1%) Grado 3-4 (1%)	Córnea
		Efusión uveal			Retina
Corticoides	Prednisona corticoides <sup>15</sup>	No documentado <sup>†</sup>	-	-	
	Dexametasona <sup>16</sup>	Cataratas		-	Segmento anterior

## 10. ANEXO. TRATAMIENTOS ANTINEOPLÁSICOS

### GAMMAPATÍAS MONOCLONALES (continuación)

CLASE TRATAMIENTO	TRATAMIENTO	EVENTO OFTALMOLÓGICO SEGÚN FICHA TÉCNICA	FRECUENCIA	GRADO	OFTALMÓLOGO ESPECIALISTA
Inhibidor del proteasoma	Bortezomib <sup>17</sup>	Hinchazón de ojo	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	-	Superficie
		Trastornos de la visión		-	Segmento anterior
		Conjuntivitis		-	Superficie
		Hemorragia ocular	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	-	Retina
		Infeción de los párpados		-	Oculoplástico
		Chalazión		-	Oculoplástico
		Blefaritis		-	Oculoplástico
		Diplopía		-	Estrabólogo
		Ojo seco		-	Superficie
		Inflamación ocular		-	Superficie
		Irritación ocular		-	Superficie
		Dolor de ojo		-	Superficie
		Aumento del lagrimeo		-	Oculoplástico
		Secreción ocular	-	Superficie	
		Lesión corneal	Raros (≥1/10.000 a <1/1.000)	-	Superficie
		Exoftalmia		-	Oculoplástico
		Retinitis		-	Retina
		Escotoma		-	Retina
		Trastorno ocular (incluyendo los párpados) NE		-	Oculoplástico
		Dacrioadenitis adquirida		-	Oculoplástico
		Fotofobia		-	Superficie
		Fotopsia		-	Retina
		Neuropatía óptica		-	Neuroftalmólogo
	Diferentes grados de deterioro de la visión (hasta ceguera)	-		Retina	
	▼ Carfilzomib <sup>18</sup>	Cataratas	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	-	Segmento anterior
	Visión borrosa	-		Segmento anterior	
	Ixazomib <sup>19</sup> _aprobado por EMA pero no comercializado en España	Visión borrosa	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	-	Segmento anterior
		Ojo seco		-	Superficie
		Conjuntivitis		-	Superficie
		Cataratas		-	Segmento anterior



## 10. ANEXO. TRATAMIENTOS ANTINEOPLÁSICOS

### LEUCEMIA

CLASE TRATAMIENTO	TRATAMIENTO	EVENTO OFTALMOLÓGICO SEGÚN FICHA TÉCNICA	FRECUENCIA	GRADO	OFTALMÓLOGO ESPECIALISTA
Quimioterapia	Citarabina <sup>20</sup>	Microquistes corneales (epiteliales)	Muy frecuentes (≥1/10) (a dosis altas)	Leve	Córnea
		Conjuntivitis	No conocida	Leve	Córnea
	Idarubicina <sup>21</sup>	Hemorragia ocular (probablemente relacionada con trombopenia)	Muy frecuentes (≥1/10) (trastorno vascular)	Todos los grados (45,2%) Grado ≥ 3 (11,9%)	Si es retiniana - Retina; si es subconjuntival - Oftalmología general/MAP
		Trastornos visuales	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Leve	Oftalmología general
	Fludarabina <sup>22</sup>	Ceguera cortical (por afectación de SNC)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Severo	Neurooftalmología
		Retinopatía (con electrorretinograma electronegativo)		Severo	Retina
		Neuropatía óptica		Severo	Neurooftalmología
		Mitoxantrona <sup>23</sup>		Cambio de color de la esclerótica	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)
	Ácido transretinoico <sup>24</sup>	Trastornos visuales	Muy frecuentes (≥1/10) (trastorno vascular)	Leve	Oftalmología general
		Trastorno conjuntival		Leve	Oftalmología general
	Ciclofosfamida <sup>1</sup>	Visión borrosa	Raras (>1/10.000 a <1/1.000)	Leve	Oftalmología general
		Trastorno de la visión		Leve	Oftalmología general
		Conjuntivitis	Muy raras (<1/10.000)	Leve	Oftalmología general
		Edema corneal		Leve	Córnea
		Aumento del lagrimeo	No conocida	Leve	Oftalmología general
	Metotrexato <sup>25</sup>	Trastornos visuales	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Leve	Oftalmología general
		Visión borrosa		Leve	Oftalmología general
		Conjuntivitis	Muy raras (<1/10.000)	Leve	Oftalmología general
		Retinopatía		-	
		Ceguera/pérdida de visión transitorias		-	
Edema periorbital		-			
Blefaritis		Leve		Oftalmología general	
Epífora		Leve		Oftalmología general	
Fotofobia		Leve		Oftalmología general	
▼ Nelarabina <sup>26</sup>	Visión borrosa	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Leve	Oftalmología general	
Vincristina <sup>27</sup>	Ceguera transitoria	No conocida	-		
	Neuropatía óptica		Grave	Neurooftalmología	
▼ Trióxido de arsénico <sup>28</sup>	Visión borrosa		Cualquier grado (frecuente) Grado ≥3 (frecuencia no conocida)	Oftalmología general	
Daunorrubicina <sup>29</sup>	Sin efectos*		-		
▼ L-asparaginasa <sup>30</sup>	Papiledema y parálisis oculomotoras secundarias a trombosis de senos venosos cerebrales	Raros (≥1/10.000 a <1/1.000)	Grave	Neurooftalmología	
Mercaptopurina <sup>31</sup>	Sin efectos*		-		
Etopósido <sup>32</sup>	Sin efectos*		-		
Bendamustina <sup>4</sup>	Sin efectos*		-		

## 10. ANEXO. TRATAMIENTOS ANTINEOPLÁSICOS

### LEUCEMIA (continuación)

CLASE TRATAMIENTO	TRATAMIENTO	EVENTO OFTALMOLÓGICO SEGÚN FICHA TÉCNICA	FRECUENCIA	GRADO	OFTALMÓLOGO ESPECIALISTA	
Inhibidor FLT3	▼ Gilteritinib <sup>33</sup>	Sin efectos*	-	-	-	
Inhibidor BCL-2	▼ Venetoclax <sup>34</sup>	Sin efectos*		-		
Inhibidor de la vía de Hedgehog	▼ Glasdegib <sup>35</sup> _ aprobado por la EMA pero no comercializado en España	Trastorno vascular que incluye contusión ocular y hemorragia ocular (sin efectos oculares en Ficha Técnica)	Muy frecuentes (≥1/10) (trastorno vascular)	Todos los grados (45,2%) Grado ≥ 3 (11,9%)	-	
Inhibidor de la exportación nuclear (EXPORTINA XPO-1)	Zanubrutinib <sup>10</sup>	Sin efectos*				
Anticuerpos monoclonales	Rituximab <sup>36</sup>	Trastornos del lagrimeo	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)		General	
		Conjuntivitis				
		Herpes zóster	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)		Córnea	
		Parálisis facial	Muy raras (<1/10.000)		Córnea y oculoplastia	
		Pérdida grave de visión			Retina	
Anticuerpos conjugados	▼ Inotuzumab <sup>37</sup>	No documentado <sup>†</sup>	-	-		
	▼ Gemtuzumab ozogamicina <sup>38</sup>	Sangrado ocular	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Grave	Retina	
Agentes hipometilantes	Azacitidina <sup>39</sup>	Hemorragia ocular	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	-	Retina	
		Hemorragia conjuntiva		-	Superficie	
	▼ Decitabina <sup>40</sup>	No documentado <sup>†</sup>				
Inhibidor quinasa	▼ Midostaurina <sup>41</sup>	Edema palpebral	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Cualquier grado (3,1%) Grado 3-4 (0%)	Oculoplástico	
	Imatinib <sup>42</sup>	Edema palpebral	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)			
		Aumento de lagrimeo				
		Hemorragia conjuntiva				
		Conjuntivitis				
		Ojo seco				
		Visión borrosa	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)			
		Irritación ocular				
		Dolor ocular				
		Edema orbital				
		Hemorragia escleral				
		Hemorragia retiniana	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)			
		Blefaritis				
		Edema macular				
		Catarata				
		Glaucoma				
Papiloedema	Muy raras (<1/10.000)					
Hemorragia vítrea						

## 10. ANEXO. TRATAMIENTOS ANTINEOPLÁSICOS

### LEUCEMIA (continuación)

CLASE TRATAMIENTO	TRATAMIENTO	EVENTO OFTALMOLÓGICO SEGÚN FICHA TÉCNICA	FRECUENCIA	GRADO	OFTALMÓLOGO ESPECIALISTA
Inhibidor quinasa (continuación)	Nilotinib <sup>43</sup>	Conjuntivitis	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)		
		Sequedad ocular (incluyendo xeroftalmia)			
		Irritación ocular			
		Hiperemia (escleral, conjuntival, ocular)			
		Visión borrosa			
		Alteración visual	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)		
		Hemorragia conjuntiva			
		Reducción de la agudeza visual			
		Edema palpebral			
		Blefaritis			
		Fotopsia			
		Conjuntivitis alérgica			
		Diplopía			
		Hemorragia ocular			
		Dolor ocular			
		Prurito ocular			
		Hinchazón de ojo			
		Enfermedad de la superficie ocular			
		Edema periorbital			
		Fotofobia			
	Corioretinopatía	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)			
	Papiloedema				
	Ponatinib <sup>44</sup>	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Visión borrosa		
			Sequedad		
			Edema periorbital		
			Edema palpebral		
			Conjuntivitis		
Alteración visual		Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)			
Trombosis de las venas retinianas					
Oclusión de las venas retinianas					
Oclusión de las arterias retinianas					
Sorafenib <sup>45</sup>		Queratoacantomas en párpados			
		Carcinoma de células escamosas en párpados			
Corticoides	Prednisona <sup>15</sup> _corticoides	No documentado <sup>†</sup>	-	-	
	Dexametasona <sup>16</sup>	Cataratas		-	Segmento anterior

## 10. ANEXO. TRATAMIENTOS ANTINEOPLÁSICOS

### LINFOMA

CLASE TRATAMIENTO	TRATAMIENTO	EVENTO OFTALMOLÓGICO SEGÚN FICHA TÉCNICA	FRECUENCIA	GRADO	OFTALMÓLOGO ESPECIALISTA
Quimioterapia	Citarabina <sup>18</sup>	Microquistes corneales (epiteliales)	Muy frecuentes (≥1/10) (a dosis altas)	Leve	Córnea
		Conjuntivitis	No conocida	Leve	Córnea
	Metotrexato <sup>25</sup>	Trastornos visuales	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Leve	Oftalmología general
		Visión borrosa		Leve	Oftalmología general
		Conjuntivitis	Muy raras (<1/10.000)	Leve	Oftalmología general
		Retinopatía		-	
		Ceguera/pérdida de visión transitorias		-	
		Edema periorbital		-	
		Blefaritis		Leve	Oftalmología general
		Epífora		Leve	Oftalmología general
		Fotofobia		Leve	Oftalmología general
	Vincristina <sup>27</sup>	Ceguera transitoria	No conocida	-	
		Neuropatía óptica		Grave	Neurooftalmología
	Doxorrubicina <sup>2</sup>	Conjuntivitis	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Leve	Oftalmología general
		Aumento de lagrimeo	No conocida	Leve	Oftalmología general
	Pixantrona <sup>46</sup>	Conjuntivitis	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Leve	Oftalmología general
		Ojo seco	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Leve	Oftalmología general
		Queratitis		Leve	Oftalmología general
	▼ Bexaroteno <sup>47</sup>	Ojo seco	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Leve	Oftalmología general
		Catarata especificada	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	-	
		Ambliopía		-	
		Defecto del campo visual		-	
		Lesión corneal		-	
Visión anormal		-			
Blefaritis		Leve		Oftalmología general	
Conjuntivitis		Leve		Oftalmología general	
Carmustina <sup>48</sup>	Toxicidad ocular	Muy frecuentes (≥1/10)		-	
	Conjuntivitis		Leve	Oftalmología general	
	Hemorragias retinianas		Grave	Retina	
Tiotepa <sup>49</sup>	Conjuntivitis	Muy frecuentes (≥1/10)	Leve	Oftalmología general	
	Catarata	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	-		
Carboplatino <sup>50</sup>	Trastorno visual	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)			
	Casos raros de pérdida de visión				
Oxaliplatino <sup>51</sup>	Conjuntivitis	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)			
Bendamustina <sup>4</sup>	Sin efectos*		-		

## 10. ANEXO. TRATAMIENTOS ANTINEOPLÁSICOS

### LINFOMA (continuación)

CLASE TRATAMIENTO	TRATAMIENTO	EVENTO OFTALMOLÓGICO SEGÚN FICHA TÉCNICA	FRECUENCIA	GRADO	OFTALMÓLOGO ESPECIALISTA	
Agentes Inmunomoduladores	Lenalidomida <sup>5</sup>	Cataratas	Muy frecuentes (≥1/10)	Cualquier grado		
		Cataratas	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Grado 3-4		
		Visión borrosa	Muy frecuentes (≥1/10)	Cualquier grado		
		Disminución de la agudeza visual	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Cualquier grado		
		Ceguera	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Grado 3-4		
		Tromboembolismo venoso				
		Tromboembolismo arterial				
		Neuropatía periférica				
CAR-T	Temsirrolimus <sup>52</sup>	Conjuntivitis (incluyendo conjuntivitis, problemas de lagrimeo)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Todos los grados (5%) Grado 3-4 (0,3%)		
		Hemorragia ocular	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Todos los grados (0,9%) Grado 3-4 (0%)		
		Catarata				
		Zóster				
		Herpes simplex				
		Conjuntivitis				
	▼ Tisagenlecleucel <sup>53</sup>	Infecciones virales				
		Trombosis				
		Alteraciones de la vista	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	-		
		Axicabtagene ciloleucel <sup>54</sup>	Síndrome de liberación de citoquinas			
	▼ Lisocabtagene maraleucel <sup>55</sup> _aprobado por EMA pero no comercializado	Reactivación viral				
		SLC				
		Neuropatía periférica				
		Trombosis				
Ibritumomab tiuxetan <sup>56</sup>	Parálisis facial					
	Síndrome de Stevens-Johnson			-		
Anticuerpos monoclonales	Rituximab <sup>36</sup>	Trastornos del lagrimeo	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	-	General	
		Conjuntivitis				
		Herpes zóster	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)		Córnea	
		Parálisis facial	Muy raras (<1/10.000)	-	Córnea y oculoplastia	
	Pérdida grave de visión	Retina				
	▼ Obinutuzumab <sup>57</sup> _aprobado para linfoma folicular	No documentado <sup>†</sup>	-	-		
▼ Tafasitamab <sup>58</sup> _linfoma difuso de linfocitos B grandes	No documentado <sup>†</sup>	-	-			

## 10. ANEXO. TRATAMIENTOS ANTINEOPLÁSICOS

### LINFOMA (continuación)

CLASE TRATAMIENTO	TRATAMIENTO	EVENTO OFTALMOLÓGICO SEGÚN FICHA TÉCNICA	FRECUENCIA	GRADO	OFTALMÓLOGO ESPECIALISTA
Anticuerpos monoclonales (continuación)	▼ Mogamulizumab <sup>59</sup>	No documentado <sup>†</sup>	-	-	
	Nivolumab <sup>60</sup>	Uveítis	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)		
		Síndrome de VogtKoyanagi-Harada	No conocida		
		Ojo seco	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)		
	Pembrolizumab <sup>61</sup>	Uveítis			Uveítis
		Síndrome de VogtKoyanagi-Harada			
Ojo seco			-	Córnea	
Anticuerpo conjugado	Polatuzumab vedotin <sup>62</sup>	Visión borrosa	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	-	General
	▼ Brentuximab vedotin <sup>63</sup>	Panuveítis, retinopatía, infección por CMV	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Grave	Retina
Inhibidor quinasa	Ibrutinib <sup>64</sup>	Visión borrosa	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Cualquier grado (7%) Grado ≥3 (0%)	Segmento anterior
		Hemorragia en el ojo	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Cualquier grado (7%) Grado ≥3 (0%)	Retina
	▼ Idelalisib <sup>65</sup>	No documentado <sup>†</sup>		-	
Corticoides	Prednisona <sup>15</sup> _corticoides	No documentado <sup>†</sup>	-	-	
	Dexametasona <sup>16</sup>	Cataratas		-	Segmento anterior
Inhibidor del proteasoma	Bortezomib <sup>17</sup>	Hinchazón de ojo	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	-	Superficie
		Trastornos de la visión		-	Segmento anterior
		Conjuntivitis		-	Superficie
		Hemorragia ocular	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	-	Retina
		Infección de los párpados		-	Oculoplástico
		Chalazión		-	Oculoplástico
		Blefaritis		-	Oculoplástico
		Diplopía		-	Estrabólogo
		Ojo seco		-	Superficie
		Inflamación ocular		-	Superficie
		Irritación ocular		-	Superficie
		Dolor de ojo		-	Superficie
		Aumento del lagrimeo		-	Oculoplástico
		Secreción ocular	-	Superficie	
		Lesión corneal	Raros (≥1/10.000 a <1/1.000)	-	Superficie
		Exoftalmia		-	Oculoplástico
		Retinitis		-	Retina
		Escotoma		-	Retina
		Trastorno ocular (incluyendo los párpados) NE		-	Oculoplástico
		Dacrioadenitis adquirida		-	Oculoplástico
		Fotofobia		-	Superficie
Fotopsia	-	Retina			
Neuropatía óptica	-	Neuroftalmólogo			
Diferentes grados de deterioro de la visión (hasta ceguera)	-	Retina			

\*Sin efecto: la ficha técnica indica que no tiene efectos adversos oftalmológicos. †No documentado: No se mencionan en ficha técnica ni se han recogido en la literatura efectos adversos oftalmológicos.

(▼) Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

## 10. ANEXO. TRATAMIENTOS ANTINEOPLÁSICOS

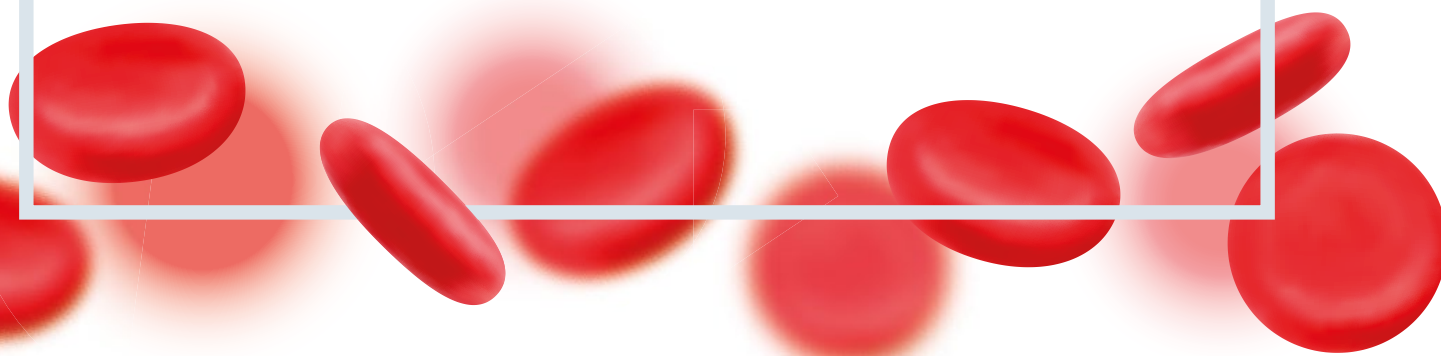
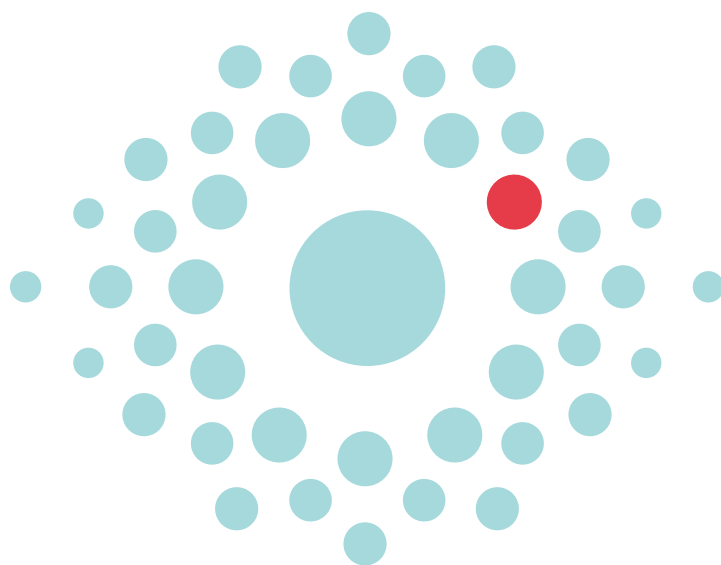
### BIBLIOGRAFÍA

- Ficha técnica ciclofosfamida. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/33411/33411\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/33411/33411_ft.pdf) [Acceso marzo 2023].
- Ficha técnica doxorrubicina. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/75345/75345\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/75345/75345_ft.pdf) [Acceso marzo 2023].
- Ficha técnica cisplatino. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/72609/FT\\_72609.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/72609/FT_72609.pdf) [Acceso marzo 2023].
- Ficha técnica bendamustina. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/72571/FT\\_72571.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/72571/FT_72571.pdf) [Acceso marzo 2023].
- Ficha técnica lenalidomida. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
- Ficha técnica pomalidomida. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imnovid-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imnovid-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
- Ficha técnica talidomida. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/thalidomide-bms-previously-thalidomide-celgene-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/thalidomide-bms-previously-thalidomide-celgene-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
- Ficha técnica melfalán. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/83765/83765\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/83765/83765_ft.pdf) [Acceso marzo 2023].
- Ficha técnica selinexor. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexpvio-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexpvio-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
- Ficha técnica zanubritinib. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brukinisa-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brukinisa-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
- Ficha técnica elotuzumab. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/empliciti-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/empliciti-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
- Ficha técnica daratumumab. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzallex-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzallex-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
- Ficha técnica isatuximab. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
- Ficha técnica belantamab mafodotina. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blenrep-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blenrep-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
- Ficha técnica prednisona. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/70106/70106\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/70106/70106_ft.pdf) [Acceso marzo 2023].
- Ficha técnica dexametasona. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/67455/FT\\_67455.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/67455/FT_67455.pdf) [Acceso marzo 2023].
- Ficha técnica bortezomib. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/82911/FT\\_82911.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/82911/FT_82911.pdf) [Acceso marzo 2023].
- Ficha técnica carfilzomib. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyprolis-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyprolis-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
- Ficha técnica ixazomib. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ninlaro-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ninlaro-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
- Ficha técnica citarabina. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/49154/49154\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/49154/49154_ft.pdf) [Acceso marzo 2023].
- Ficha técnica idarubicina. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/75242/FichaTecnica\\_75242.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/75242/FichaTecnica_75242.html.pdf) [Acceso marzo 2023].
- Ficha técnica fludarabina. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/69052/FT\\_69052.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/69052/FT_69052.pdf) [Acceso marzo 2023].
- Ficha técnica mitoxantrona. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/79737/FT\\_79737.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/79737/FT_79737.pdf) [Acceso marzo 2023].
- Ficha técnica ácido transretinoico. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65396/FT\\_65396.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65396/FT_65396.pdf) [Acceso marzo 2023].
- Ficha técnica metotrexato. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/40698/FT\\_40698.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/40698/FT_40698.pdf) [Acceso marzo 2023].
- Ficha técnica nelarabina. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/atricane-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/atricane-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
- Ficha técnica vincristina. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/71117/71117\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/71117/71117_ft.pdf) [Acceso marzo 2023].
- Ficha técnica trióxido de arsénico. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trisenox-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trisenox-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
- Ficha técnica daunorrubicina. Disponible en: [http://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/46427/46427\\_ft.pdf](http://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/46427/46427_ft.pdf) [Acceso marzo 2023].
- Ficha técnica L-asparaginasa. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spectri-la-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spectri-la-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
- Ficha técnica mercaptopurina. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/80570/80570\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/80570/80570_ft.pdf) [Acceso marzo 2023].
- Ficha técnica etopósido. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62169/FichaTecnica\\_62169.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62169/FichaTecnica_62169.html.pdf) [Acceso marzo 2023].
- Ficha técnica giliteritinib. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xospata-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xospata-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].

## 10. ANEXO. TRATAMIENTOS ANTINEOPLÁSICOS

34. Ficha técnica venetoclax. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyx-to-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyx-to-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
35. Ficha técnica glasdegib. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/daurismo-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/daurismo-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
36. Ficha técnica rituximab. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
37. Ficha técnica inotuzumab. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/besponsa-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/besponsa-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
38. Ficha técnica gemtuzumab ozogamicina. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mylotarg-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mylotarg-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
39. Ficha técnica azacitidina. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/85133/85133\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/85133/85133_ft.pdf) [Acceso marzo 2023].
40. Ficha técnica decitabina. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dacogen-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dacogen-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
41. Ficha técnica midostaurina. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rydapt-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rydapt-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
42. Ficha técnica imatinib. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/81317/81317\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/81317/81317_ft.pdf) [Acceso marzo 2023].
43. Ficha técnica nilotinib. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tasigna-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tasigna-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
44. Ficha técnica ponatinib. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/iclusig-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/iclusig-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
45. Ficha técnica sorafenib. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/84240/84240\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/84240/84240_ft.pdf) [Acceso marzo 2023].
46. Ficha técnica pixantrona. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pixuvri-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pixuvri-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
47. Ficha técnica bexaroteno. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/targretin-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/targretin-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
48. Ficha técnica carmustina. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/carmustine-obvius-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/carmustine-obvius-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
49. Ficha técnica tiotepa. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tepadi-na-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tepadi-na-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
50. Ficha técnica carboplatino. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65108/FT\\_65108.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65108/FT_65108.pdf) [Acceso marzo 2023].
51. Ficha técnica oxaliplatino. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/69288/69288\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/69288/69288_ft.pdf) [Acceso marzo 2023].
52. Ficha técnica temsirolimus. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/torisel-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/torisel-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
53. Ficha técnica tisagenlecleucel. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
54. Ficha técnica axicabtagene ciloleucel. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
55. Ficha técnica lisocabtagene maraleucel. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/breyanzi-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/breyanzi-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
56. Ficha técnica ibritumomab tiuxetan. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zevalin-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zevalin-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
57. Ficha técnica obinutuzumab. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gazyvaro-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gazyvaro-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
58. Ficha técnica tafasitamab. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210826152661/anx\\_152661\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210826152661/anx_152661_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
59. Ficha técnica mogamulizumab. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/poteligeo-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/poteligeo-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
60. Ficha técnica nivolumab. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
61. Ficha técnica pembrolizumab. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
62. Ficha técnica polatuzumab vedotin. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/polivy-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/polivy-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
63. Ficha técnica brentuximab vedotin. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adcetris-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adcetris-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
64. Ficha técnica ibrutinib. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].
65. Ficha técnica idelalisib. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zydelig-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zydelig-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2023].





Avalado por:



SOCIEDAD ESPAÑOLA  
DE OFTALMOLOGÍA



Sociedad Española de  
Hematología y Hemoterapia

