



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALPARAÍSO,
FACULTAD DE CIENCIAS,
CARRERA DE TECNOLOGÍA MÉDICA MENCIÓN EN OFTALMOLOGÍA Y
CONTACTOLOGÍA

**EVALUACIÓN DE LA CANTIDAD Y CALIDAD DE LA PELÍCULA
LAGRIMAL Y DE LA AGUDEZA VISUAL EN PACIENTES CON
CÁNCER COLORRECTAL TRATADOS CON
5 FLUOROURACILO, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL
HOSPITAL NAVAL ALMIRANTE NEF, VIÑA DEL MAR.**

TRABAJO DE TÍTULO PARA OPTAR AL GRADO DE LICENCIADO EN
TECNOLOGÍA MÉDICA MENCIÓN OFTALMOLOGÍA Y CONTACTOLOGÍA

Alumnas: Angela Fuenzalida Córdova, Danae Leighton Zamorano,
Andrea Navarrete Martínez, Noemí Paz Herrera.

Tutor: TM. Norma Fuentes León
Co - Tutor: T.M Alejandro Díaz Sagardía

Valparaíso, 2018

ÍNDICE

	Pág
1.RESUMEN	4
2.INTRODUCCIÓN	5
3. CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO	8
3.1 Cáncer	9
3.1.1 Cáncer colorrectal (CCR).	11
3.1.2 Tratamientos contra el CCR.	13
3.1.3 Tratamiento del CCR con quimioterapia.	145
3.2 Fármaco 5-Fluorouracilo.	178
3.2.1 Efectos adversos sistémicos del fármaco 5 Fluorouracilo.	26
3.2.2 Protocolos quimioterápicos que incluyen 5 FU.	20
3.2.3 Manifestaciones oculares secundarias a tratamiento de quimioterapia.	28
3.3 Anatomía ocular.	30
3.3.1 Anexos oculares.	32
3.3.2.1 Sistema lagrimal.	34
3.3.2.1.1 Sistema secretor.	34
3.3.2.1.2 Sistema excretor	36
3.3.3 Película lagrimal.	37
3.3.3.1 Composición de la película lagrimal.	38
3.3.4 Drenaje lagrimal.	39
3.3.5 Tipos de lágrima.	40
3.3.6 Fisiopatología de la secreción lacrimal.	41
3.4 Test evaluación de la calidad lagrimal.	42
3.5 Test de evaluación de la cantidad de la película lagrimal.	43
3.6 Test evaluación de la agudeza visual.	45
4. CAPÍTULO II: PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	48
5. CAPÍTULO III: OBJETIVOS	50
3.1 OBJETIVO GENERAL.	51
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.	51

6. CAPÍTULO IV – MATERIALES Y MÉTODOS	52
6.1 Tipo de estudio.	53
6.2 Definición de la muestra.	53
6.2.1 Criterios de inclusión pacientes con quimioterapia.	54
6.2.2 Criterios de exclusión.	55
6.3 Recolección de datos.	55
6.3.1 Cuestionario sintomatología ocular.	56
6.3.2 Test de BUT	57
6.3.3 Test de Schirmer	57
6.4 Definición de las variables a estudiar.	59
7. CAPÍTULO V: RESULTADOS	63
7.1 Encuesta realizada al paciente previa a la administración de quimioterapia.	64
7.2 Test de Agudeza Visual comparación pre y post administración farmacológica.	65
7.3 Test de BUT comparación de la calidad de la lágrima pre y post administración farmacológica.	68
7.4 Test de Schirmer comparación de cantidad de lágrima pre y post administración farmacológica.	74
8. CAPÍTULO VI - DISCUSIÓN	81
9. CAPÍTULO VII. CONCLUSIONES	88
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	91
11. ANEXOS	100

1.RESUMEN

En el tratamiento para el cáncer colorrectal (CCR), es frecuente comenzar con una cirugía y continuar con quimioterapia basada principalmente en 2 protocolos: FOLFOX y FOLFIRI, en donde ambos presentan una gran dosis del fármaco 5 Fluorouracilo (5 FU).

Existen diversos estudios sobre los efectos que causan los fármacos antineoplásicos utilizados en quimioterapias, dentro de los que encontramos afecciones oculares. En este contexto, el presente estudio tiene como propósito encontrar alteraciones en la calidad y cantidad lagrimal y en la agudeza visual, relacionados específicamente con la aplicación de un protocolo quimioterápico que contenga el fármaco 5 FU. Para ello, se realizó el test de Schirmer para evaluar la cantidad lagrimal, el test de BUT para obtener su calidad y por último, el test de Snellen para medir la agudeza visual en cada paciente con CCR, que se encontraban con tratamiento de quimioterapia con un protocolo que incluya 5 FU, en el Servicio de Oncología del Hospital Naval Almirante Nef. A partir de los resultados, se evidenciaron cambios entre los exámenes realizados pre y post quimioterapia en cada uno de los pacientes que presentan distinta cantidad de ciclos, por lo que es importante describir cada caso por separado. Dado los resultados encontrados, se sugiere continuar con investigaciones respecto a la influencia a largo plazo del fármaco 5 FU a nivel ocular.

Palabras clave: cáncer colorrectal, 5-fluorouracilo, película lagrimal, agudeza visual.

2. INTRODUCCIÓN

El cáncer a nivel mundial se ha convertido en un problema de salud pública, constituyendo una de las epidemias con más rápido incremento. Según la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), se estima que ha aumentado a 18,1 millones de casos nuevos (en donde uno de cada cinco hombres y una de cada seis mujeres en todo el mundo desarrollan cáncer durante su vida), y a 9,6 millones de muertes en el año 2018 (donde uno de cada ocho hombres y una de cada once mujeres muere a causa de la enfermedad) (1,2). En Chile, de acuerdo al Programa de Estrategia Nacional de Cáncer, los tumores malignos son la segunda causa de muerte, con 24.592 fallecidos en 2013 (25,6% del total de muertes) (3). Sin embargo, es la primera causa de carga de enfermedad, con el 13,8% del total de años de vida perdidos ajustados por Discapacidad (AVISA) en 2013 (3).

La génesis del cáncer se debe a diversos factores, entre los que figuran el crecimiento y envejecimiento de la población, la predisposición genética, elementos exógenos como el tabaco, algunas infecciones, estilo de vida y contaminaciones ambientales (4). Estos agentes predisponentes generan cambios genéticos, como resultado de errores que ocurren al dividirse las células o por el daño del ADN (4). Cabe mencionar que a esta compleja situación clínica, se debe agregar la falta de acceso a programas de tamizaje en población asintomática y diferencias en las oportunidades de tratamiento de esta enfermedad (5).

El CCR, es un tumor maligno que se origina dentro de las paredes del intestino grueso, siendo la tercera neoplasia en frecuencia, con 1.8 millones de casos nuevos y la segunda en mortalidad a nivel mundial, con 881.000 muertes (6,1). Durante los últimos años en Chile, se ha observado un aumento en la incidencia y mortalidad del CCR, ocupando actualmente la cuarta causa de muerte por cáncer (3,7). Siendo el 90% de carácter

esporádicos y sin antecedentes familiares conocidos, sin embargo, existe una pequeña proporción (15%-20%) de casos con componente hereditario asociado, donde todavía no se ha establecido si la etiología es multifactorial. Desde entonces se han encontrado factores que aumentan el riesgo de su desarrollo, relacionados principalmente con la alimentación, nutrición y actividad física (6, 8).

En torno al 50% de los pacientes con CCR desarrollarán metástasis a lo largo de la enfermedad (9). Por lo que existe una gran variedad de tratamientos, dependiendo del tipo y el avance (6). Los pacientes pueden recibir solo una opción de tratamiento, donde podemos encontrar la cirugía, quimioterapia y radioterapia o pueden recibir una combinación de éstos (10). La quimioterapia adyuvante ha sido extensamente estudiada, donde demostró un beneficio en sobrevida global cercano a 10% con quimioterapia basada en 5 FU modulado con leucovorina (FOLFIRI) y además un mayor beneficio al agregar la droga oxaliplatino (FOLFOX) logrando una mejora en sobrevida global de 4% a 5 años (3). Este desarrollo de los agentes biológicos específicos en combinación con los regímenes de quimioterapia citotóxica ha mejorado la eficacia clínica (11).

El 5 FU es un antimetabolito anticancerígeno, perteneciente a la clase de fluoropirimidinas (12), utilizado en quimioterapia, específicamente en el tratamiento de tumores sólidos como los que se presentan en el CCR (6,4). Sin embargo, está descrito que a pesar de los beneficios como agente anticancerígeno, provoca algunos efectos secundarios potencialmente graves en un 15-40% de los pacientes tratados y letales en un 1% (13). Por otro lado, el uso de 5 FU sistémico se ha asociado con una serie de toxicidades oculares que se manifiestan en la superficie ocular, en los anexos oculares y en problemas lagrimales (14). Estos incluyen visión borrosa, dolor, lagrimeo, conjuntivitis, blefaritis, queratitis, ectropión cicatricial, estenosis puntal-canalicular y necrosis después de la crioterapia del párpado (15).

Durante el presente estudio se espera observar si existen cambios a nivel ocular, específicamente en la cantidad y calidad de la película lagrimal y en la agudeza visual de distintos pacientes que se encuentren en quimioterapia por cáncer CCR que incluya el fármaco 5 FU en el Hospital Naval Almirante Nef. Para lo anterior, se observará los cambios existentes durante la aplicación del ciclo correspondiente en cada paciente, tomando las medidas pre y post ciclo.

3. CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO

3. CAPÍTULO I - MARCO TEÓRICO

3.1 Cáncer.

La organización mundial de la salud (OMS) define al cáncer como un grupo grande y heterogéneo de enfermedades con patología subyacente común, caracterizada por un proceso de crecimiento y diseminación celular incontrolado que puede aparecer en cualquier lugar del cuerpo (16). Los cambios genéticos y epigenéticos se acumulan en el tejido localizado y desregulan el control genético sobre las funciones celulares básicas (17). La transformación de las células normales en células cancerosas, surgen como consecuencia del daño del DNA dando lugar a células incapaces de controlar su crecimiento y división (18). Esta división celular descontrolada puede formar masas o tumores visibles en los órganos donde se originan, y que denominamos tumor primario (18). También las células cancerosas tienen la capacidad de activar mecanismos que permiten invadir órganos vecinos a su lugar de origen y la de diseminarse por la sangre o la linfa a zonas distantes y crecer en ellas, originando tumores secundarios que conocemos como metástasis (18). En la mayoría de los cánceres que generan mortalidad, se deben a los de tipo metastásicos (17). Recientemente a estos rasgos principales de las células tumorales, se han identificado y agregado otros dos, que son la habilidad para reprogramar el metabolismo energético celular y la habilidad para evadir los mecanismos del sistema inmunológico, que vigila, identifica y tiene capacidad para destruir las incipientes células tumorales (19).

Los factores que originan este proceso están relacionados principalmente con el estilo de vida (como la dieta, el tabaco o el alcohol) o agentes biológicos (como virus y bacterias), en tanto que los factores exclusivamente genéticos, sin considerar la intervención de factores ambientales, comprenden una fracción minoritaria de las causas del cáncer (19).

Hay que recordar que el cáncer es una enfermedad originada en múltiples causas y que hay muy pocos tumores que se originen exclusivamente por una única causa (19).

La situación epidemiológica del cáncer en Chile, describe que los tumores malignos son la segunda causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares, con 24.592 fallecidos en 2013 (25,6% del total de muertes) y una tasa de 139 por cada 100.000 habitantes (3). Sin embargo, son la primera causa de carga de enfermedad que corresponden a las pérdidas de salud atribuidas a diferentes enfermedades y lesiones (20), incluyendo las consecuencias mortales y discapacitantes, con el 13,8% del total de Años de Vida Saludables perdidos ajustados por Discapacidad (AVISA) en 2013, siendo un problema de salud que sin ser causa de muerte directa es causa de importante morbilidad, comorbilidad y discapacidad (2, 20,21).

Según la Sociedad Americana del Cáncer, hay más de 100 tipos de cáncer y reciben el nombre de los órganos o tejidos en donde se localizan los tumores, aunque también pueden describirse según el tipo de célula que los forma, como célula epitelial o célula escamosa (23). Asimismo, cada tipo de cáncer se comporta de manera diferente, variando la velocidad de crecimiento celular, la tendencia de diseminación a otros órganos y la respuesta a los tratamientos aplicados, por lo que si no se controla de manera oportuna puede existir un daño extenso en el organismo que conlleva posteriormente a la muerte del individuo (28). Los tumores más frecuentes, tanto desde el punto de vista de la mortalidad como de la carga de enfermedad, corresponden al de estómago, pulmón, vesícula y vías biliares, mama, próstata, cervicouterino y colorrectal (CCR) (25).

3.1.1 Cáncer colorrectal (CCR).

El CCR es un tumor maligno que se origina dentro de las paredes del intestino grueso (23), el cual forma parte de nuestro sistema digestivo cuya función es extraer la energía que necesita nuestro organismo y formar la materia fecal (6). Según el Observatorio Mundial del Cáncer (GCO), el CCR afecta principalmente a regiones industrializadas, el 60% de los casos ocurre en países desarrollados (1). Durante los últimos años en Chile se ha observado un aumento en la incidencia y mortalidad debido al CCR, ocupando actualmente la cuarta causa de muerte por cáncer (8).

El intestino grueso está conformado por el colon y el recto. El colon está conformado por 4 segmentos anatómicos: ascendente, transverso, descendente y sigmoide, por otra parte el recto constituirá los últimos 16 cms del intestino grueso (Figura 1). Tanto el colon como el recto poseen variadas capas de tejido, descritas de externo a interno son: la capa serosa, capa muscular, capa submucosa y la capa mucosa. En esta última capa se describe la existencia de glándulas llamadas pólipos, que son productoras de moco y es en ellas donde se produce con mayor frecuencia los tumores malignos (Figura 1). Los pólipos suelen ser frecuentes en personas mayores de 50 años, habitualmente sólo son lesiones benignas que con el paso de los años y a la acción de diferentes agentes evolucionan a tumores malignos. El cáncer que aparece en la mucosa sana es excepcional (24).

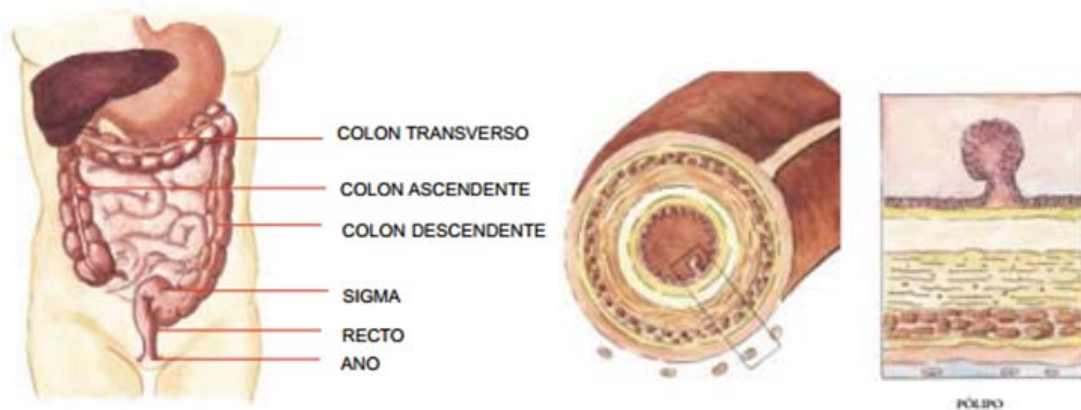


Fig 1. Descripción anatómica del intestino grueso (izquierda); Pólipo en mucosa intestinal (derecha) (24).

La malignización de ese pólipo es un proceso lento que ocurre en un periodo de 10 a 15 años, y se origina a través de una serie de procesos bien definidos que comienzan con una displasia leve que puede progresar a displasia moderada a severa, para pasar a la alteración de las células que se encuentran en zona más superficial de la mucosa (carcinoma in situ) y posteriormente invadir el colon y el recto (carcinoma invasivo) (24).

Para determinar el tratamiento más adecuado y pronóstico del CCR, se utiliza la clasificación TNM, donde la “T” corresponde a la extensión o tamaño del tumor, “N” de acuerdo a la propagación hacia los nódulos linfáticos adyacentes y por último “M” referida a la propagación o metástasis hacia lugares distantes (24). En este contexto, la clasificación corresponde a:

- Estadio 0: corresponde a la fase más precoz en que las células malignas no traspasan la mucosa del colon o recto (24).
- Estadio I: el tumor ha traspasado algunas capas, pero sin pasar a través de la capa muscular ni ganglios linfáticos (24).
- Estadio II: el tumor ha atravesado todas las capas de la pared del colon o recto sin afectar los ganglios linfáticos (24).

- Estadio III: cuando hay afección de los ganglios linfáticos aún cuando el tumor no ha invadido todas las capas de la pared (24).
- Estadio IV: diseminación de las células tumorales hacia otros órganos del cuerpo (24).

3.1.2 Tratamientos contra el CCR.

Según la OMS los principales objetivos de un programa de diagnóstico y tratamiento del CCR son curar o prolongar considerablemente la vida de los pacientes, y garantizar la mejor calidad de vida posible a quienes sobreviven a la enfermedad (25). Dicho lo anterior, existe una gran variedad de tratamientos contra el CCR, cuya utilización depende del tipo y de lo avanzado que éste se encuentre. Algunos pacientes recibirán solo una opción de tratamiento, donde podemos encontrar la cirugía, quimioterapia y radioterapia. No obstante, la mayoría de los pacientes reciben una combinación de éstos como por ejemplo, cirugía con quimioterapia o con radioterapia (26).

A continuación, se definirá las tres principales vías de tratamiento para el CCR, éstas son:

- **Cirugía:** Muchas personas con cáncer se someten a una cirugía, especialmente si el cáncer parece estar restringido a una zona (localizado). Se puede utilizar la cirugía para extirparlo junto con cualquier tejido alrededor que pudiera contener células cancerosas (27).
- **Radioterapia:** Al igual que la cirugía, la terapia de radiación se usa principalmente para tratar cánceres localizados. La radiación destruye o daña las células cancerosas

para impedir su crecimiento y puede usarse por sí sola o en conjunto con la cirugía o quimioterapia (27).

- **Quimioterapia:** Consiste en tratar el cáncer con uno o más medicamentos de acción fuerte, que por lo general se inyectan a través de una vena o se administran oralmente. A diferencia de la radioterapia o la cirugía, los medicamentos quimioterápicos pueden tratar el cáncer que se ha propagado, ya que viajan por todo el torrente sanguíneo. En adición, el tratamiento quimioterápico se utiliza para evitar que se propague, eliminar las células cancerosas propagadas, desacelerar el crecimiento de las células cancerosas, aliviar los síntomas causados por el cáncer, reducir el tamaño de un tumor antes de la cirugía para extraerlo y reducir el riesgo de que el cáncer regrese después de la cirugía (27).

3.1.3 Tratamiento del CCR con quimioterapia.

Como mencionamos anteriormente, el objetivo del tratamiento con quimioterapia es ralentizar o detener el crecimiento de las células cancerosas, debido a que ellas crecen y se dividen rápidamente. Por este motivo es utilizado para curar el cáncer o para encoger tumores que causan dolores y otras molestias (28). Es por esto, que en la actualidad existen más de 100 tipos diferentes de fármacos utilizados para la quimioterapia, los cuáles son seleccionados de acuerdo al tipo de cáncer, de lo avanzado que se encuentra, antecedentes previos o antiguos de quimioterapia y padecimiento de patologías como diabetes o enfermedades cardíacas (25). Asimismo, la frecuencia y la duración de la administración del fármaco escogido, dependen del tipo de cáncer, de los objetivos del tratamiento y la

forma en que el cuerpo responde a ellos, por lo que la terapia puede ser diaria, semanal o mensual, sin embargo, en la mayoría de los casos, se administra en ciclos intermitentes que incluyen periodos de descanso entre ciclos quimioterápicos para que exista una regeneración celular y recuperación óptima del cuerpo (29).

Una vez que el fármaco es administrado, es procesado por el hígado y los riñones para luego ser eliminado a través de la orina y heces fecales. Por consiguiente, el tiempo de eliminación del fármaco dependerá de diversos factores tales como edad del individuo, tipo de fármaco antineoplásico, de la presencia de otras medicinas administradas y de la capacidad que tenga el riñón o hígado de procesar el medicamento (29).

La quimioterapia puede administrarse de tres maneras diferentes: Adyuvancia, neoadyuvancia y terapia del cáncer metastásico.

- **Adyuvancia:** Corresponde a un tratamiento sistémico aplicado después de cirugía destinado a eliminar la enfermedad micrometastásica. Existen casos de cáncer en los que pareciera ser un cáncer localizado, pero en realidad se encuentra diseminado de manera microscópica aún antes del diagnóstico. Si el tratamiento sólo se realiza de manera localizada, los focos microscópicos seguirán en evolución produciendo una metástasis evidente meses después o incluso años, causando la muerte del paciente (29).
- **Neoadyuvancia:** Se administra antes del tratamiento primario (predominantemente cirugía o radioterapia en tumores) con el propósito de tratar la enfermedad tanto de manera local como la micrometastásica. El objetivo principal es reducir el tumor local para que la resección quirúrgica sea más sencilla (29).
- **Terapia del cáncer metastásico:** Se utiliza para localizaciones secundarias. Se realiza cuando el tumor no es curable, pero se puede lograr una paliación de los síntomas y prolongar la vida del paciente (29).

Por otro lado, la quimioterapia se puede administrar por diferentes vías:

- **Oral:** Se administra a través del consumo de pastillas, plaquetas, líquido, cápsulas. Éstas serán absorbidas por el estómago o bajo la lengua (29).
- **Intravenosa:** Se administra el fármaco a través de una vena directamente al torrente sanguíneo quien se encarga de transportarla a todo el cuerpo (29).
- **Inyección intramuscular:** Se administra el fármaco a través de la inyección de un músculo en su brazo, muslo, cadera o directamente bajo la piel en la parte grasa de su brazo, pierna o vientre (29).
- **Intratecal o intraventricular:** Se inyecta el fármaco en el espacio generado entre las capas de tejido que cubren el cerebro y la médula espinal de modo que llegue directo al líquido cefalorraquídeo (29).
- **Intraperitoneal:** Va directamente administrada en la cavidad peritoneal, la cual es el área de su cuerpo que contiene los órganos como sus intestinos, su estómago e hígado (29).
- **Intraarterial:** El fármaco se inyecta directamente en la arteria que suministra sangre al tumor (29).
- **Tópica:** Quimioterapia de presentación en crema que se aplica directamente sobre la piel (29).

La vía de administración más utilizada para la administración de fármacos antineoplásicos es la endovenosa a través de un reservorio o también llamado Port a Cath, que consiste en una conexión inmediata con la vena para facilitar la administración continua de los fármacos (8).

El fármaco utilizado por excelencia en el tratamiento CCR ha sido el 5 FU análogo de fluorpirimidina, la actividad de este fármaco en monoterapia es escasa, por lo que se desarrollaron varias estrategias para aumentar su eficacia (30).

3.2 Fármaco 5-Fluorouracilo para el tratamiento del CCR.

El 5 FU es un fármaco quimioterápico, derivado pirimidínico fluorado del uracilo que se sintetizó por primera vez en 1957 (31,32). Puede ser utilizado solo o en combinación con otros fármacos y administrarse de diferentes maneras, ya sea, oral, tópica, bolo intravenoso o en infusión continua (33). La vida media del fármaco es de corta duración, debido a que es un sustrato para la dihidropirimidina deshidrogenasa hepática (DPD), una enzima que se expresa principalmente en el hígado (a nivel hepático), pero también en los enterocitos. Por esta razón, los efectos del primer paso entérico y hepático son muy importantes (13), por eso la infusión continua es el mejor método de administración para lograr un mayor tiempo de exposición a las células tumorales (13). Se emplea principalmente en adenocarcinomas del tubo digestivo (colon, páncreas y estómago), en el cáncer de mama y en el carcinoma de cabeza y cuello (31). Además, funciona en menor medida con hepatomas, ovarios, próstata, cérvix, vejiga urinaria y carcinomas de orofaringe con tasas del 10-30% de efectividad (31). Por otro lado, en aplicaciones tópicas, es exitoso en el tratamiento de carcinomas de células basales, queratosis actínicas y en algunos casos seleccionados de verrugas (4).

El fármaco fue desarrollado pensando en las bases bioquímicas del tumor. Estudios experimentales demostraron que ciertos tumores utilizan ávidamente uracilo exógeno en comparación con las células sanas, ya que es necesario en la síntesis de los ácidos nucleicos

para que los tumores puedan crecer (34). Con esta hipótesis se sintetizó un análogo de pirimidina que tuviera las mismas propiedades fisicoquímicas del uracilo, y difiere de él en la incorporación de una molécula de flúor en lugar de un hidrógeno en la posición del carbono 5 del anillo de pirimidina (31). Al ser un antimetabolito de la uridina (uracilo enlazado a un anillo de ribosa), actúa como falso sustrato en el proceso de síntesis de los constituyentes esenciales de los ácidos nucleicos, en la fase S del ciclo celular (31).

El volumen promedio de distribución de 5 FU es de 15 L, y al igual que las bases de pirimidina, tiene muy poca unión a proteínas plasmáticas (13), por lo tanto, no hay restricción en su difusión fuera del compartimento vascular de los tejidos, ingresando intracelularmente como uracilo, mediante un mecanismo de transporte facilitado, proporcionado por los portadores de soluto (13,35).

La farmacocinética del 5 FU es altamente variable entre pacientes, y actualmente no se han dilucidado los mecanismos específicos de acción, solamente se sabe que afecta en la síntesis del ADN y en la transcripción del ARNm, debido a la inhibición de la timidilato sintetasa (31). No obstante, se encuentra documentado que el fármaco por sí mismo no es una especie bioactiva, sino que debe ser convertido por enzimas celulares a metabolitos activos para lesionar las células cancerosas (8, 13, 33, 36).

La eliminación del 5 FU se realiza mediante un proceso catabólico donde este se convierte en un metabolito inactivo dihidrofluorouracil (DHFU), mediante la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) (Fig. 2). Aproximadamente el 90% de la dosis es catabolizada por la DPD en el hígado, mucosa intestinal, páncreas, pulmones y riñones, solo el 10% es excretado sin cambios a través de la orina (36).

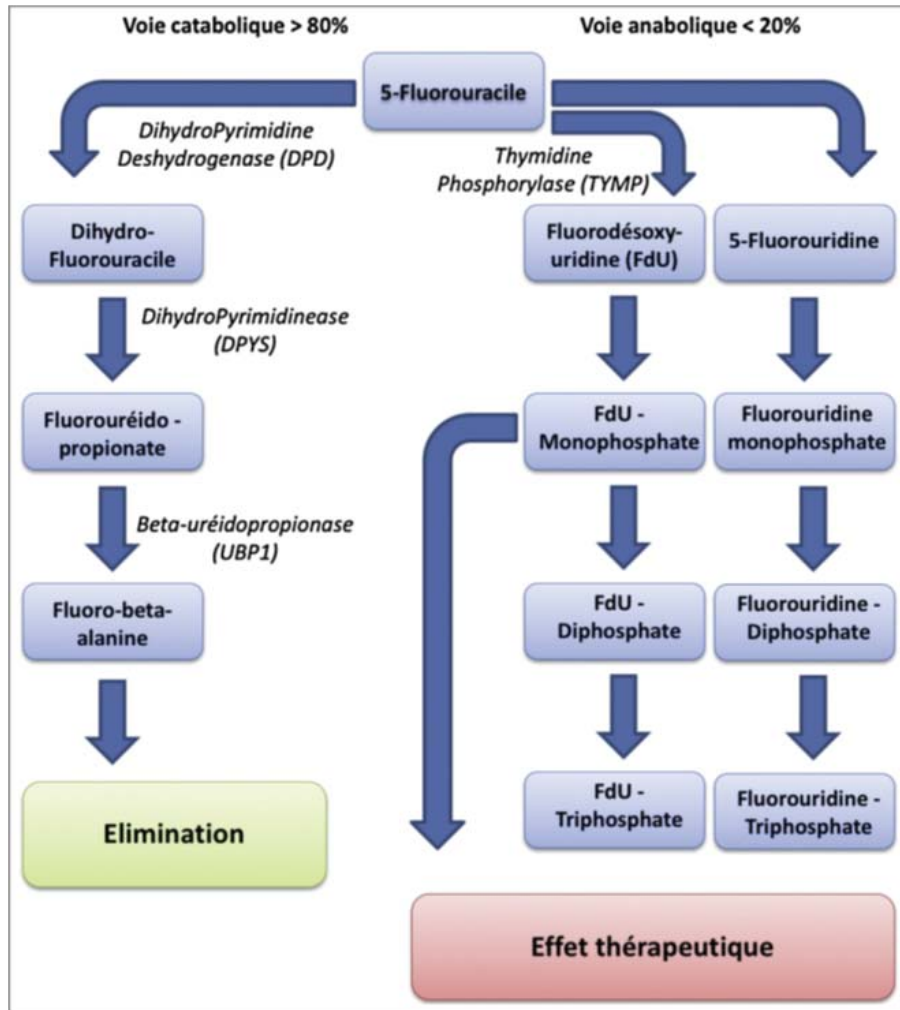


Fig 2. Principales etapas del metabolismo del 5 FU (13)

La capacidad de eliminación es extremadamente variable de un paciente a otro (13). El clearance de eliminación disminuye en mujeres en un promedio del 15% en comparación a los hombres, sin un vínculo inequívoco con la actividad de DPD (13).

3.2.1 Protocolos quimioterápicos que incluyen 5 FU.

Los tratamientos de quimioterapia se basan habitualmente en una interacción de varios fármacos (7). Para el cálculo de la dosis se tendrán en cuenta los factores antropométricos, bioquímicos, farmacocinética, farmacodinamia, polimorfismo genético y funcionalidad de las estructuras encargadas de la excreción del fármaco y del paciente a tratar. En cuanto a los parámetros antropométricos, se valora el peso corporal total, altura y el área de superficie corporal (SC), donde la relación con la cual estas variables serán consideradas, dependerá del tipo de fármaco aplicado (45).

Dado estos antecedentes, la posología es compleja debido a la cantidad de parámetros a considerar y la naturaleza propia de los fármacos antineoplásicos que en algunos casos aún se desconocen los mecanismos exactos de acción celular, lo que conlleva a una cierta variabilidad en cuanto a la respuesta farmacológica óptima esperada (45).

En el caso del 5 FU, requiere una individualización de la dosis del fármaco según los agentes intrínsecos (edad, peso, sexo, raza, disfunciones orgánicas, etc.) y extrínsecos (alimentación, medicación concomitante, sociales, etc.) del paciente, con el fin de obtener la máxima efectividad y toxicidad antineoplásica, según el grado de tolerancia que presente (45).

Para el fármaco 5 FU, se aplicará la fórmula de DuBois en base al cálculo de la superficie corporal fundamentada en el peso y la altura. Esta fórmula es utilizada de manera estándar para establecer la dosis del más del 95% de las prescripciones de pacientes oncológicos, debido a que se correlaciona con algunas características del paciente como la capacidad de filtración glomerular, metabolismo basal y el volumen de sangre corporal. Además, es ampliamente utilizado en el ámbito internacional con leve modificaciones en países orientales (45).

Fórmula de DuBois:

$$\text{Superficie corporal (SC): } \sqrt{\frac{\text{Peso (Kg)} \times \text{Estatura (cms)}^2}{3600}}$$

La velocidad con la cual se elimina el fármaco, también será relevante para el cálculo de la dosis farmacológica, ya que problemas en el hígado o en la función renal condiciona una disminución de la dosis administrada a un 25-50%, según sea el caso (4). Para esto, se valorará la función renal a través del aclaramiento de creatinina del paciente, por otra parte la función hepática actualmente no se encuentra clarificada como variante para la individualización posológica, pero de todas maneras es considerado para garantizar la seguridad del paciente, debido a que deterioros en el procesamiento y eliminación del fármaco conduce a una acumulación del medicamento con el consiguiente riesgo de toxicidad (45,46).

Debido a que la vida media de 5 FU es baja, se requiere combinarlo con otros fármacos antineoplásicos y administrarlo de manera continua, para así aumentar el tiempo de exposición de las células cancerígenas (13). La combinación de fármacos y sus respectivas dosis (Tabla 1) se encuentra preestablecida y se llaman protocolos, los cuales se verán modificados según las variantes explicadas con anterioridad (45).

Los protocolos se administran por un período de 6 meses lo que corresponde a 12 ciclos, donde cada uno de ellos se administra cada 11 a 15 días, dependiendo de las condiciones de salud del paciente y cada ciclo tendrá una duración de 44 o 46 hrs (45).

El 5 FU se utilizarán en tres protocolos:

- **FOLFOX** (5 FU, leucovorina y oxaliplatino).
- **FOLFIRI** (5 FU, leucovorina e irinotecan).
- **XELODA** (Capecitabina y oxaliplatino). La capecitabina es una prodroga del 5 FU administrada de manera oral (47), que ha demostrado resultados equivalentes en

adyuvancia (48), por lo que se considera una alternativa de tratamiento tanto en monoterapia como en combinación con oxaliplatino (5). Este protocolo presenta la ventaja de reducir el número de veces que el paciente acude al centro asistencial, con una modificación de la farmacocinética del fármaco en comparación a los protocolos FOLFIRI Y FOLFOX administrados endovenosamente, por lo cual no será incluido en nuestro estudio (41).

Tabla 1. Esquema explicativo de cada protocolo (49)

Esquemas con Fluorpirimidina y oxaliplatino
<p>FOLFOX4 Oxaliplatino: 85 mg/m² día 1 Leucovorina: 200 mg/m² día 1 y 2 5 FU: 400 mg/m² en bolo y seguido en infusión continua 600 mg/m² por 22 horas (día 1 y 2).</p>
<p>FOLFOX6 Oxaliplatino: 85 mg/m² día 1 Leucovorina: 400 mg/m² día 1 y 2 5 FU: 400 mg/m² en bolo día 1 y seguido en infusión continua 2400 mg/m² por 46 horas.</p>
Esquema con fluorpirimidina y Irinotecan
<p>FOLFIRI Irinotecan: 180 mg/m² día 1 Leucovorina: 200mg/m² día 1 5 FU: 400 mg/m² en bolo y seguido en infusión continúa 2400 mg/m² en 46 hrs.</p>
K ras no mutado o wild type
<p>FOLFOX4 + Panitumumab 6 mg/kg FOLFIRI o FOLFOX + Cetuximab 400 mg/m² (dosis de carga), luego 250 mg/m² semanal de mantenimiento.</p>
K ras mutado o no mutado
<p>FOLFIRI o FOLFOX + Bevacizumab 5 mg/ kg día 1</p>

Antes de la creación de estos protocolos, el 5 FU se administraba en solitario con una eficacia discreta que aumentaba la esperanza de vida en 10 meses (50). En 1990 se aprobó el uso de 5 FU con leucovorina que es un ácido folínico compuesto, que aumenta la unión del 5 FU a la timidilato sintetasa convirtiéndolo en un complejo mucho más estable, teniendo como consecuencia el aumento de la citotoxicidad contra las células cancerígenas (51). Justo con esto se ha demostrado, un beneficio de supervivencia global cercano al 10% con quimioterapia basada en 5 FU modulado con Leucovorina en pacientes con cáncer de colon en etapa III (41).

En 1999 se incluyeron nuevos fármacos a los protocolos, como el Irinotecan (inhibidor de topoisomerasa) y Oxaliplatino (análogo de platino) (52). Los inhibidores de topoisomerasa evitarán la replicación del ADN, afectando principalmente las células de rápida división como lo son las células cancerosas, mientras que el análogo de platino, actúa uniéndose al ADN impidiendo que éste se replique (13). Ambos fármacos en combinación con 5 FU y leucovorina, poseen una esperanza de vida similar, por lo cual no se privilegia el uso de uno sobre el otro (41). Adicional a estos fármacos, gracias a que en la actualidad hay mayor claridad respecto de los mecanismos moleculares, se crearon terapias mononucleares que tienen como función atacar solo a las células tumorales (52).

Existen dos mecanismos de acción para las terapias mononucleares: El primero actuará contra el receptor de factor de crecimiento epidermal (EGFR) que inhibirá la proliferación y angiogénesis de la célula tumoral provocando su diferenciación y apoptosis) (41). Estos fármacos serán el Cetuximab (Erbix) y Panitumumab (Vectibix). Las personas que se verán beneficiadas con esta terapia, serán las que posean un gen mutado importante en el desarrollo del CCR, conocido como K-ras que es identificado a través de un biomarcador. Aquellos que presenten esta mutación, serán resistentes a esta terapia, por lo cual sólo se les ofrecerá a aquellos que presenten el gen K-ras nativo o wild (42).

Por otro lado, el segundo mecanismo actuará a nivel del factor de crecimiento endotelial (VEGF), evitando la angiogénesis del tumor. Este fármaco corresponde al Bevacizumab (Avastin), el cual puede ser utilizado tanto en las personas que presentan el gen k- ras mutado o no mutado (wild) (49).

A modo resumen, los protocolos que podemos encontrar en el cáncer colorrectal corresponden a lo expuesto en la Tabla 2.

Tabla 2: Resumen protocolos aplicados en CCR. (40)

NOMBRE DE PROTOCOLO	ACIDO FOLINICO	DROGA ACTIVA	GEN K- RAS WILD (TERAPIA MONONUCLEAR)	GEN K-RAS MUTADO (TERAPIA MONONUCLEAR)
FOLFIRI	Leucovorina	Irinotecan + 5 FU	Cetuximab o panitumumab	Bevacizumab
FOLFOX		Oxaliplatino + 5FU		

Según la guía clínica GES del CCR en personas de 15 años y más, será apropiado para ser administrado en este tipo de pacientes:

- FOLFOX o FOLFIRI con cetuximab en pacientes K-ras no mutado.
- FOLFOX o FOLFIRI con bevacizumab.

Ambos protocolos tienen en común el fármaco 5 FU, que corresponde al motivo de este estudio.

3.2.2 Efectos adversos sistémicos del fármaco 5 Fluorouracilo.

Al igual que ocurre con otros fármacos antineoplásicos, el 5 FU posee una especificidad escasa por las células tumorales, condicionando la frecuente y grave afectación de otros órganos y/o tejidos (31). Además, existe escasa información sobre la variabilidad individual de la farmacocinética del 5 FU en el huésped y las células tumorales, no obstante, la toxicidad asociada varía considerablemente según la dosis, el esquema y vía de administración (31). Ahora bien, se encuentra establecido que la deficiencia de la DPD podría conducir a toxicidades graves y, por lo tanto, se requerirá una reducción de la dosis en estos pacientes (13). Sin embargo, la existencia de un déficit de DPD no es la única explicación para la alta variabilidad farmacocinética del 5 FU (13). Los principales efectos secundarios se producirán en tejidos de rápida división como la mucosa gastrointestinal, médula ósea y la piel, siendo mucho menos frecuentes la toxicidad cardiovascular, neurológica y ocular (31, 32, 36).

La toxicidad gastrointestinal asociada a náuseas, vómitos y diarreas se producen tanto en la administración continua de 5 FU como al bolo, en cambio la estomatitis se asocia más a la infusión continua del fármaco que al bolo (31). Estos síntomas se presentan de manera moderada en el 30% de las personas, manteniéndose 2-3 días después de la discontinuación del tratamiento (40).

Por otra parte la supresión medular es uno de los efectos secundarios más frecuentes producidos por la infusión en bolo, y produce leucopenia, trombocitopenia y anemia (31,40). Si el recuento de leucocitos fuera menor a los 2000/mm³ (leucopenia) o el de plaquetas estuviera por debajo de los 100000/mm³ (trombocitopenia), se debe discontinuar el tratamiento hasta que los valores exceden los antes mencionados (40). Por último, el síndrome mano-pie o eritrodisestesia palmoplantar, descrito como un hormigueo producido

en las palmas de las manos y/o en las plantas de los pies al sostener un objeto o caminar suele, por lo general, aumentar con el tiempo, además puede progresar generando hinchazón con eritema, descamación, dolor y ampollas las cuales pueden infectarse, aunque es poco frecuente también se puede presentar en codos y rodillas (40). Por otra parte el 24-40% de los pacientes lo presenta asociándose a la infusión continua de fármaco, desapareciendo a los 5-7 días de discontinuación del tratamiento (40). Estas toxicidades afectan al 15-40% de los pacientes, especialmente cuando administran en combinación con otros fármacos citotóxicos (41,42).

En cuanto a los efectos adversos menos frecuentes tenemos la cardiotoxicidad la cual se produce por vasoespasmos y fallos en los procesos celulares que provocan la disfunción del miocardio (39). Las disfunciones cardiovasculares pueden ser la angina con o sin cambios en el electrocardiograma (ECG), infarto agudo de miocardio, inducción o empeoramiento de arritmias ventriculares y supraventriculares, y depresión miocárdica potencialmente reversibles (39). Por otra parte la neurotoxicidad (tardía y aguda) se asocia frecuentemente a la infusión continua del fármaco (32). La toxicidad aguda, con una frecuencia del 2-4%, consiste en un cuadro de encefalopatía (confusión, letargia, somnolencia, estupor y convulsiones) así como de manifestaciones cerebelosas (ataxia, incoordinación, alteraciones de la mirada conjugada, nistagmus, etc.) (32). La toxicidad tardía es muy poco frecuente 1.3-5%, se caracteriza por leucoencefalopatía subaguda multifocal y tiene como signos el inicio subagudo de anormalidades cognitivas y de conciencia, disartria, disfagia, afasia, etc (32).

Finalmente, en cuanto a la alteración ocular se ha descrito la irritación ocular, conjuntivitis, queratitis, lagrimeo y visión borrosa. En menor medida se produce neuropatía óptica y atrofia de las glándulas que se encargan de producir el componente lipídico de la película lagrimal, teniendo como consecuencia un aumento de la evaporación de la lágrima (43). Otras de las estructuras que se ven comprometidas son el canalículo lagrimal y el

punto lagrimal, producto de una estenosis puntual que aumenta la cantidad lagrimal debido a la falta de drenaje lagrimal (37,44).

3.2.3 Manifestaciones oculares secundarias a tratamiento de quimioterapia.

Debido a la poca selectividad celular con la que actúan los fármacos antineoplásicos, el ojo también se ve afectado por ellos y es especialmente sensible a sustancias tóxicas (37). Estas manifestaciones oculares, varían de paciente en paciente y por lo general tienen relación con el fármaco aplicado, la dosis y vía de administración, las cuales se asignan según protocolos preestablecidos (53).

Existe una gran cantidad de fármacos antineoplásicos de la familia de los antimetabolitos, de los cuales en la actualidad solo se comercializan 7 compuestos. Aunque su origen es común, los efectos secundarios producidos tendrán pequeñas variantes propias de la composición de cada uno de ellos, siendo el segmento ocular anterior y anexos oculares los más afectados debido a la excreción del fármaco a través de la película lagrimal (54,55).

En este contexto, la inestabilidad en la película lagrimal, así como las opacidades y las irregularidades corneales debido a lesiones epiteliales, provocan una alteración de la visión en los sujetos con síndrome de ojo seco, que puede ser transitoria (mejoran con el parpadeo) o más estable en el tiempo (90). Debido a la poca evidencia científica existente, sobre los cambios generados en la Agudeza visual al administrar el fármaco 5 FU nos basaremos en los efectos secundarios descritos para otros compuestos (arabinosido de citosina y

metotrexato), pertenecientes a la misma familia de los antimetabolitos a manera de relacionarla con nuestro fármaco objeto de estudio 5 FU (54).

Los fármacos antimetabolitos arabinosido de citosina, metotrexato y 5 FU, producen fotofobia, irritación ocular, lagrimeo ocular, dolor ocular, sensación de cuerpo extraño, visión borrosa y conjuntivitis (55,56). Además, los fármacos arabinosido de citosina y metotrexato pueden generar pérdidas de agudeza visual, que en la mayoría de los casos se recupera semanas después de la discontinuación del fármaco. Sin embargo, se han descrito casos en que las inyecciones intratecales producen una pérdida severa de la agudeza visual producto de una neuropatía óptica (54).

En el caso de la aplicación del fármaco 5 FU, adicional a los problemas descritos anteriormente, podemos encontrar ectropión cicatricial, blefaritis, neuropatía óptica y estenosis puntual canalicular que genera epífora, la cual mejora con la incorporación de un sistema lagrimal de intubación silastic (57, 58, 59). Algunos autores indican que, debido al fármaco, es probable encontrar una atrofia de las glándulas que se encargan de producir el componente lipídico de la película lagrimal, teniendo como consecuencia un aumento de la evaporación de la lágrima, aunque es poco frecuente (60).

Por otro lado, se han reportado casos en los que, luego de la administración del fármaco 5 FU mediante la arteria temporal superficial en pacientes con carcinoma de senos paranasales, existe una pérdida transitoria de la visión y en menor medida una pérdida completa de la visión (54).

Como dato agregado podemos recalcar las altas concentraciones de 5 FU excretadas en las lágrimas varios minutos después de una inyección intravenosa (concentraciones máximas de 60 microgramos/ml (37,54).

Debido a la evidencia anteriormente expuesta, es factible que en los pacientes con CCR que se encuentran con tratamiento de quimioterapia que incluye el fármaco 5 FU, encontremos alteraciones a nivel ocular asociada al fármaco de estudio.

3.3 Anatomía ocular.

El ojo es un órgano par esferoidal y simétrico del cuerpo humano que forma parte del sentido de la vista, lo que permite detectar la luz o estímulos que percibimos de nuestro entorno, mediante el proceso de transformación de la energía lumínica en señales eléctricas que son enviadas a través del nervio óptico para que llegue al cerebro, pudiendo responder ante el mismo, siendo una de las principales capacidades sensoriales de los seres humanos. Se localiza en la porción anterior de la cavidad orbitaria, debajo del cerebro, encima y por fuera de las fosas nasales. Anatómicamente consideramos en él tres niveles: órbita, globo ocular y anexos (62,63, 64).

Se reconocen tres capas concéntricas en el globo ocular, que desde superficial a profundo son: la capa externa o esclerótica, capa intermedia o coroides y la capa interna o retina (63) (Fig. 3), que en conjunto, procesan y transmiten la información a través del nervio óptico (65).

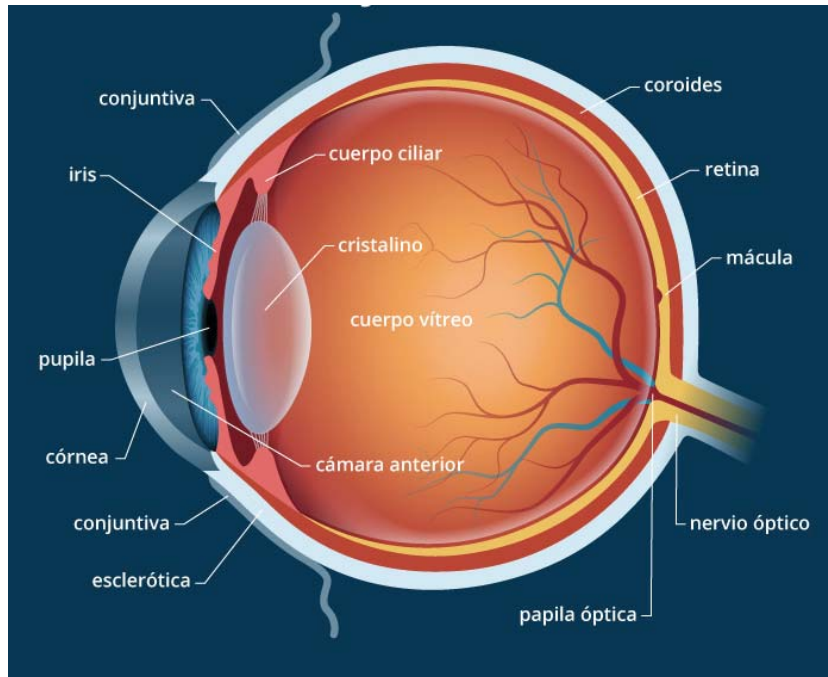


Fig. 3. Anatomía del globo ocular (65)

La capa fibrosa está constituida por la córnea y esclera (62), la capa intermedia está compuesta por el iris, cuerpo ciliar y coroides, donde se encarga de proporcionar nutrición al polo anterior del globo ocular (62, 63, 66, 68), y finalmente, la capa retinal posee gran variedad de células, donde se destacan los fotorreceptores (conos y bastones) encargados de absorber la luz proveniente desde el medio externo y convertirla en una señal eléctrica, proceso fundamental en la producción de la visión (62,67). En el área central de la retina, se encuentra la fovea donde la visión alcanza su máxima calidad debido a la gran cantidad de receptores, encontrándose una alta concentración de conos. La papila, en cambio, se ubica 3-4 mm hacia nasal de la fovea y corresponde a un área de no visión debido a que es

la zona donde los axones de las células ganglionares se reúnen formando el nervio óptico (62).

Histológicamente, la retina está compuesta por diez capas, nombradas a continuación desde el interior hacia el exterior del globo ocular: membrana limitante interna, capa de fibras nerviosas, capa de células ganglionares, capa plexiforme interna, capa nuclear interna, capa plexiforme externa, capa nuclear externa, membrana limitante externa, capa de fotorreceptores y epitelio pigmentario de la retina (66).

3.3.1 Anexos oculares.

Son estructuras que tienen la responsabilidad de sostén y funcionamiento del globo ocular, y que no tienen relación con la fisiología del sistema visual (69). Éstas corresponden a los párpados, cejas, conjuntiva, músculos extraoculares, grasa retrobulbar, glándulas lagrimales y vía lagrimal (62, 69).

Los párpados son pliegues de piel blandos y delgados cuyas funciones son defender de agentes externos a la superficie ocular anterior y esparcir uniformemente la película lagrimal sobre la córnea y la conjuntiva, evitando la deshidratación de éstas (68). Los párpados se abren y se cierran gracias a la separación que existe entre ellos llamada hendidura interpalpebral, la que en adultos mide unos 11-12 mm (63,66). Se componen de 5 capas de tejido muscular: una capa cutánea, capa muscular (orbicular del ojo), tejido conjuntivo laxo, tejido fibroso (tarso palpebral) y una capa mucosa (conjuntiva palpebral) (63).

El párpado posee dos caras, una superficial (anterior) y una profunda (posterior) (63). La cara anterior es una capa de piel fina bien vascularizada, la cual posee glándulas sudoríparas de Moll y sebáceas de Zeiss cerca de las pestañas, así como también fibras musculares estriadas del músculo orbicular de los párpados y del músculo elevador del párpado superior; mientras que la cara posterior está compuesta por la placa tarsal, la musculatura lisa del músculo elevador del párpado superior, la conjuntiva palpebral y las glándulas sebáceas de Meibomio (63).

La conjuntiva es una delgada membrana mucosa vascularizada y transparente que cubre la superficie anterior de la esclera y la cara interna de los párpados, es continua con la epidermis en el margen palpebral y con el epitelio corneal en el limbo. Se compone de dos secciones: Palpebral y bulbar (63, 68).

La conjuntiva palpebral nace en el borde libre de los párpados por detrás de la línea que forma los orificios de salida de las glándulas de meibomio. Se encuentra unida con firmeza al tarso y en los márgenes del tarso superior e inferior se refleja en sentido posterior formando el fondo de saco superior e inferior respectivamente (63, 68).

Mientras que la conjuntiva bulbar es la más delgada y transparente, débilmente unida a la esclera y estrechamente unida al limbo de la córnea, que se encarga de recubrir la cara anterior del globo ocular. Tiene un rol fundamental en el bombeo de la lágrima enviándola hacia la nariz (63, 68, 70).

Además, encontramos células caliciformes que secretan la capa de mucina o capa interna de la película lagrimal. Se encuentran situadas en mayor número en la conjuntiva palpebral y disminuyen hacia la conjuntiva bulbar (63).

3.3.2.1 Sistema lagrimal.

El aparato lagrimal contiene estructuras para la producción y drenaje de las lágrimas. Está constituido por el sistema secretor y excretor (66, 68).

3.3.2.1.1 Sistema secretor.

Encargado de la producción de la lágrima, consta de: glándula lagrimal principal y accesorias de Krause, Wolfring, Zeiss y Moll (Fig. 4). Éstas producen los diferentes componentes de la película lagrimal que humedecen, lubrican y protegen la superficie del ojo (71). Su distribución es en toda la superficie ocular por la acción del parpadeo.

La glándula lagrimal principal se ubica en una concavidad superficial del hueso frontal (fosa glandular lagrimal) bajo el reborde orbitario superoexterno, dividida por la aponeurosis del músculo elevador del párpado superior en dos partes: lóbulo mayor orbitario y un lóbulo menor palpebral (66, 68).

El líquido secretado se distribuye por la glándula lagrimal tanto en su porción palpebral como orbitaria, desembocando en el fondo del saco conjuntival a unos 4 a 5 mm por encima del tarso, donde finalmente se eliminará (71).

La glándula lagrimal tiene una vascularización que procede de una rama de la arteria oftálmica (66). Como también, una inervación por dos vías que son la aferente y eferente (66, 68). La vía aferente del acto reflejo es la rama oftálmica del nervio trigémino, que

transporta los impulsos aferentes al tallo cerebral. Al generarse un parpadeo, se inicia un movimiento en la glándula lagrimal, cuyo resultado es la secreción refleja de la lágrima (66) Por otro lado, la vía eferente dirige los impulsos hacia la glándula lagrimal a través de las fibras parasimpáticas (colinérgicas) del nervio facial (66).

Las glándulas lagrimales accesorias son de menor tamaño que la glándula lagrimal principal pero grande en número. Donde encontramos a las glándulas de Krause, Wolfring, Zeiss y Moll. Se les denomina glándula de Krause, a las que se ubican en el fondo de saco conjuntival superior (más de 20 de ellas) e inferior (6 a 8). Existe otro pequeño grupo llamada glándula de Wolfring que se distribuyen a lo largo del borde tarsal superior. (63,66,68). Asimismo, las glándulas de Zeiss se encuentran en el borde palpebral y las de Moll, se sitúan en las raíces de las pestañas. Su función es conservar la estructura de la película lagrimal reduciendo la evaporación y evitando que el líquido lagrimal rebase el borde palpebral (63, 66, 68). Y, por último, las glándulas de Meibomio son de tipo sebáceo, situadas en la lámina tarsal de los párpados superior e inferior, su secreción forma la capa lipídica de la película lagrimal. en el párpado superior se encuentran 28 glándulas y 18 en el párpado inferior (72).

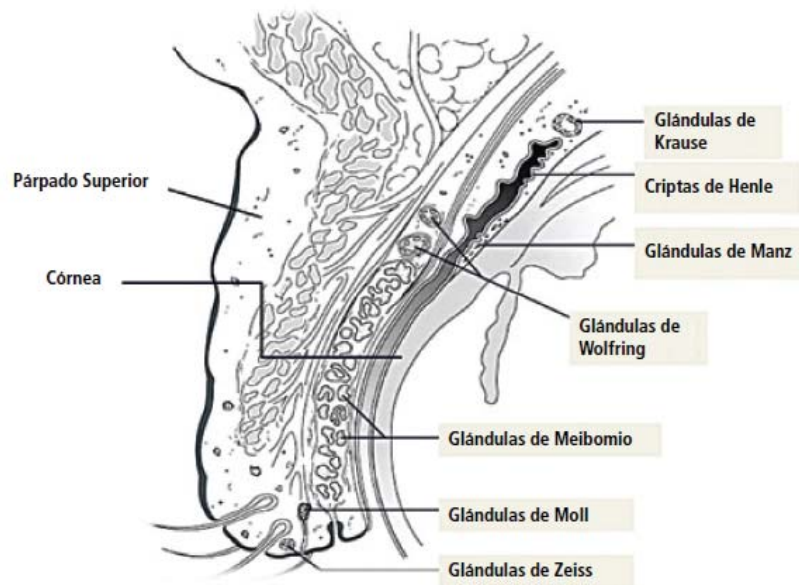


Fig. 4: Disposición de las glándulas principales y accesorias (72).

3.3.2.1.2 Sistema excretor

Es un sistema tubular compuesto por los puntos lagrimales, canalículos, sacos lagrimales y el conducto nasolagrimonal, que conduce la secreción lagrimonal desde la superficie anterior del globo ocular hacia las fosas lagrimales. (73)

3.3.3 Película lagrimal.

La película lagrimal es una capa delgada de 7 a 10 micrómetros que cubre la superficie ocular más directamente en contacto con el medio ambiente (68). Su importancia radica en la protección que ejerce sobre el ojo frente a influencias externa y su capacidad para mantener a ambas estructuras en óptimas condiciones, inhibiendo el crecimiento de microorganismos gracias a su acción antimicrobiana, además de proveer de los nutrientes necesarios a la córnea (71).

Estructuralmente, la película lagrimal se compone de tres capas (Fig. 5):

- **La capa lipídica:** Es una capa de 0.5 micrones y una película mononuclear derivada de las glándulas de meibomio y Zeiss. Su principal función es retardar la evaporación y formar un sello hermético al cerrar los párpados (68).
- **La capa media acuosa:** Es la capa más gruesa (7 micrones), es elaborada por la glándula lagrimal principal y las glándulas accesorias de Krause y Wolfring. Contiene lisozimas, inmunoglobulina (Ig A, S-Ig A) y beta lisina (68,74).
- **La capa interna de mucina:** Es una capa de 0.2 micrones que se compone de glicoproteínas que es producida por las células caliciformes de la conjuntiva y se encuentra en íntimo contacto con las microvellosidades del epitelio. Ofrece una superficie hidrofílica a la capa de acuosa (74).

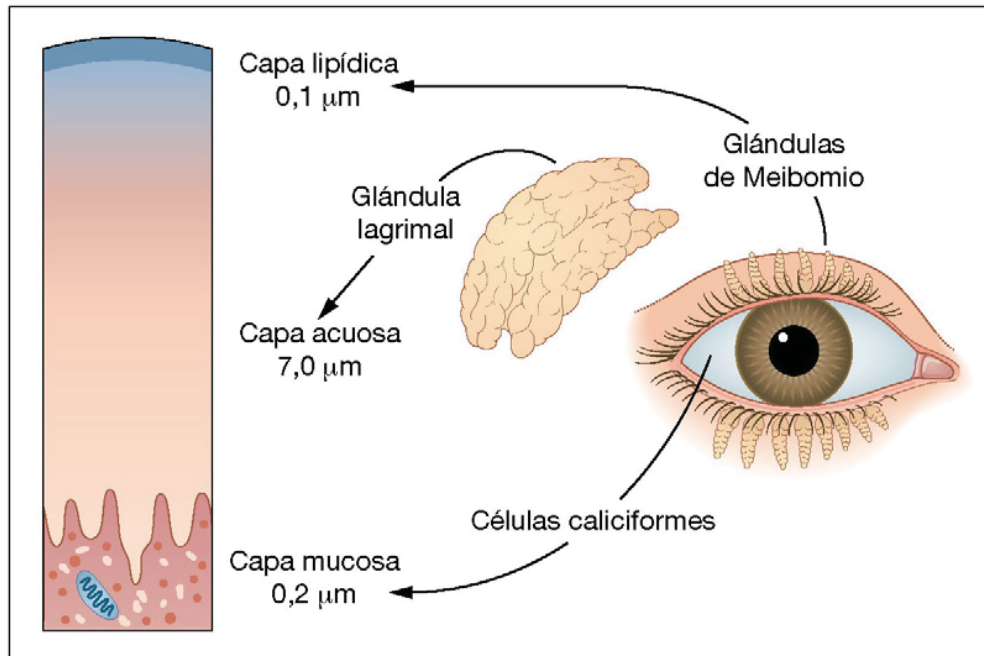


Fig. 5. Estructuras, Capas de la película lagrimal (75)

3.3.3.1 Composición de la película lagrimal.

Es una estructura líquida compuesta por sales y proteínas, teniendo en altas concentraciones los iones K^+ , Na^+ y Cl^- . Su contenido de albúmina es de un 60% de las proteínas totales de la película lagrimal, mientras que el 40% restante se compone por las inmunoglobulinas IgA, IgG e IgE y las lisozimas. Dentro de las inmunoglobulinas predomina IgA, aunque en pacientes con conjuntivitis vernal suele presentarse un aumento considerable de IgE. Las lisozimas conforman el 21-25% de las proteínas totales, conforman un importante mecanismo de defensa contra la infección (68).

Las lágrimas contienen una pequeña cantidad de glucosa (5 mg/dL) y urea (0.04 mg/dL) y los cambios de concentración estas a nivel sanguíneo se ven reflejados a nivel lagrimal. Su pH promedio es de 7,35 con un rango de normalidad de 5,20 a 8,35 (68).

3.3.4 Drenaje lagrimal.

Es el encargado de drenar la lágrima que no se ha evaporado. Se encuentra formado por el punto lagrimal, canalículos, saco lagrimal y conducto nasolagrimal (Fig. 6) (63).

Los puntos lagrimales se encuentran localizados en el extremo posterior del borde palpebral y se continúan con los canalículos lagrimales superior e inferior (63,75), éstos confluyen en un pequeño segmento común (canalículo común) que se abre en la pared lateral del saco lagrimal. En la unión del canalículo común con el saco lagrimal, se localiza la válvula de Rosenmüller, es un pequeño pliegue de mucosa que sobresale en la unión, evitando el reflujo de lágrima hacia los canalículos (63, 75). Luego, se sigue con el saco lagrimal, que se encuentra localizado entre las crestas lagrimales anterior y posterior, conectándose con el conducto nasolagrimal, en donde su abertura está cubierta parcialmente por un pliegue de mucosa (válvula de Hasner) (63, 75), que permite la unión del saco lagrimal con el meato inferior de la nariz.

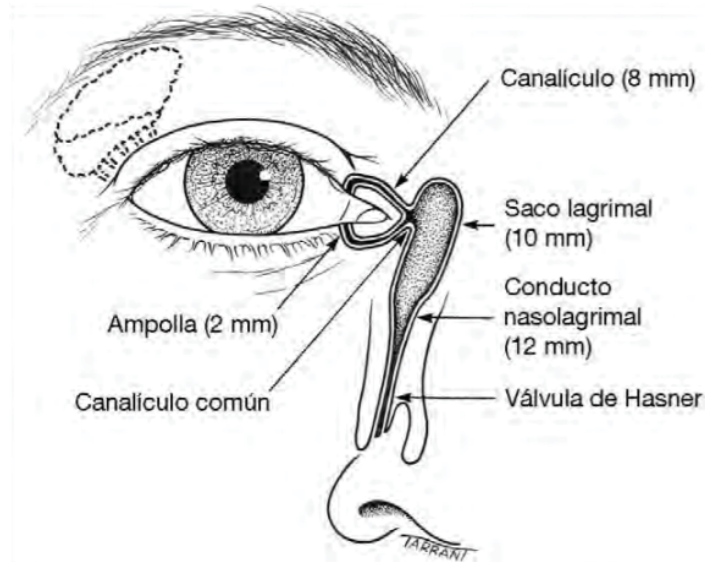


Fig 6. Anatomía del sistema de drenaje lagrimal (75).

3.3.5 Tipos de lágrima.

Existe tres tipos de secreción lacrimal, que son la lacrimación basal, refleja por irritación y refleja emocional. La primera o basal, es la que produce el ojo habitualmente para humedecer y lubricar la córnea, y al parpadeo. Está dada por las glándulas principales y las accesorias. La segunda o refleja (por irritación), se produce por estímulos aferentes del nervio trigémino, que tiene un arco reflejo eferente en el núcleo parasimpático lacrimal. La tercera o refleja emocional se origina por la relación que tiene el núcleo parasimpático lacrimal del núcleo del nervio facial con fibras provenientes del hipotálamo, evidentemente esta relación explica el llanto que se genera por un aumento reflejo de la secreción lacrimal, que no se puede excretar por las vías normales, entonces se derrama (71). Además, cuando

aumenta la secreción lacrimal pero no en cantidad suficiente para derramarse, se acumula en forma de menisco y esto produce una refracción defectuosa de los rayos de luz, y la visión se enturbia (74).

Por otro lado, la secreción refleja de lágrimas es cientos de veces mayor que la secreción basal o de reposo. El estímulo de la secreción refleja parece provenir de la superficie corneal y la estimulación sensitiva conjuntival, como consecuencia de la rotura de la lágrima y la formación de una zona seca (76).

3.3.6 Fisiopatología de la secreción lacrimal.

Dentro de las alteraciones de la cantidad de la película lagrimal secretada, es provocada por un desequilibrio entre la producción y el drenaje de lágrimas (77), que se denominan hipo e hiper secreción lagrimal. La hipersecreción lacrimal se refiere a un aumento de la producción de la lágrima por irritación de la superficie ocular, pero que se acumulan por dificultad en su drenaje (75), provocado por la estimulación del nervio trigémino secundaria a irritación de la córnea o de la conjuntiva. Acompaña con mucha frecuencia a los procesos irritativos, infecciosos e inflamatorios del polo anterior del ojo, siendo un síntoma muy frecuente acompañando al ojo rojo. Por otro lado, la hiposecreción, puede ser congénita, aunque no es muy frecuente, mientras que la forma adquirida se puede deber en la mayoría de los casos al síndrome de ojo seco (Fig 7) a una atrofia y fibrosis del tejido lagrimal y disfunción de las glándulas de Meibomio. (76).

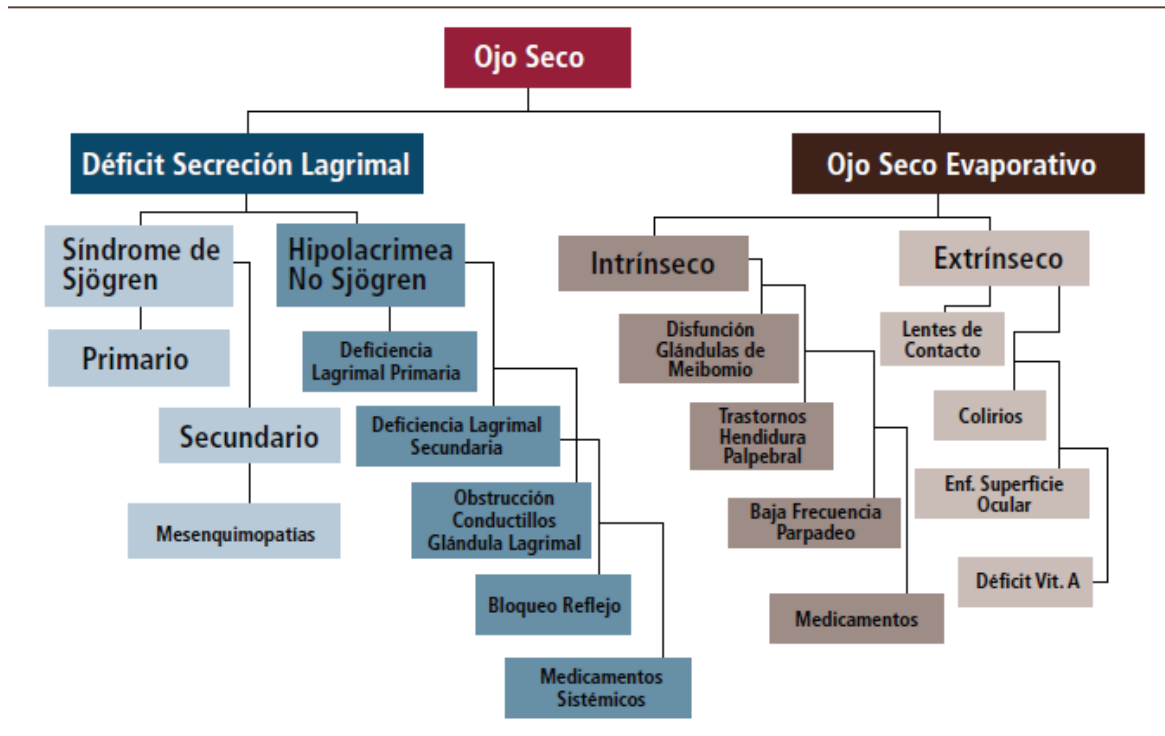


Fig. 7. Clasificación del ojo seco (78)

3.4 Test evaluación de la calidad lagrimal.

La estabilidad de la película lagrimal se evalúa habitualmente en la clínica mediante el tiempo de ruptura lagrimal o BUT (de sus siglas en inglés Break-Up Time). Este método fue descrito en 1969 por Norm, y consiste en instilar fluoresceína en la superficie ocular para permitir la visualización de la película lagrimal y medir el tiempo que esta tarda en romperse desde el último parpadeo (66).

Su visualización se realiza con la lámpara de hendidura y el filtro de luz azul (Fig 8). El gran inconveniente de esta técnica es que la propia instilación de la fluoresceína provoca la inestabilidad de la película lagrimal. Este problema ha hecho que algunos autores recomiendan la instilación de una cantidad controlada de fluoresceína para obtener valores más repetibles. (63)

Se consideran valores normales de BUT los superiores a 10 segundos. Tomando este valor como punto de corte, se consigue una buena sensibilidad (77,8%) pero con una baja especificidad (38,9%). El parpadeo ayuda a regular la integridad de la película lagrimal. A partir de los valores del BUT y la frecuencia de parpadeo, se define el Índice de Protección Ocular u OPI (Ocular ProtectionIndex). (79)

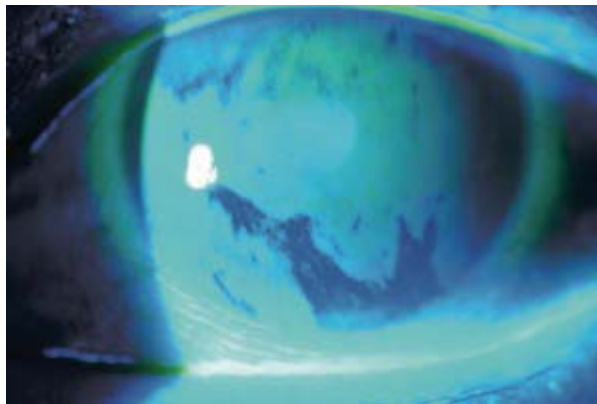


Fig. 8. Test de BUT (79).

3.5 Test de evaluación de la cantidad de la película lagrimal.

Descrito originalmente por Otto Schirmer en 1903, mide la producción de lágrima, valor directamente relacionado con el flujo lagrimal. Este test ha sufrido numerosas

modificaciones y junto con la evaluación de la sintomatología, estabilidad lagrimal y tinción de la superficie ocular, está considerado como una de las pruebas oftalmológicas tradicionales para el diagnóstico de síndrome de ojo seco (SOS) (80), el cual consiste en una enfermedad multifactorial de la película lagrimal y la superficie ocular que causa malestar visual e inestabilidad de la película lagrimal, que va relacionada con un aumento de la osmolaridad (78).

Existen varias versiones de este test: Schirmer I y el I modificado. El test de Schirmer I consiste en insertar en el tercio externo de la conjuntiva bulbar inferior el extremo de una tira de papel secante de 5 mm de ancho y 30 mm de longitud (Fig 9), dejando que se impregne de lágrima durante 5 minutos. Pasado este tiempo, se retira y se mide la longitud de la tira humedecida con la lágrima. Esta modalidad de test evalúa la secreción total (basal y refleja), puesto que la propia inserción de la tira provoca lagrimeo reflejo. El punto de corte del test Schirmer I está entre 5 y 15 mm, dependiendo de los autores (81, 82). Utilizando 5 mm como criterio de corte, se han descrito para este test una sensibilidad de 47,2% y una especificidad del 100% (83).

Esta prueba también puede realizarse con anestesia, pasando a denominarse Schirmer I modificado (84). En este caso, el punto de corte es de 5 mm y proporciona una sensibilidad del 60,9% en grupos con SOS-Sjögren, y del 37,5% en grupos con SOS de otra etiología. Su especificidad es del 83,6% (85). Todas las modalidades del test de Schirmer deben realizarse con los ojos cerrados para evitar la interferencia de factores ambientales (86, 87).

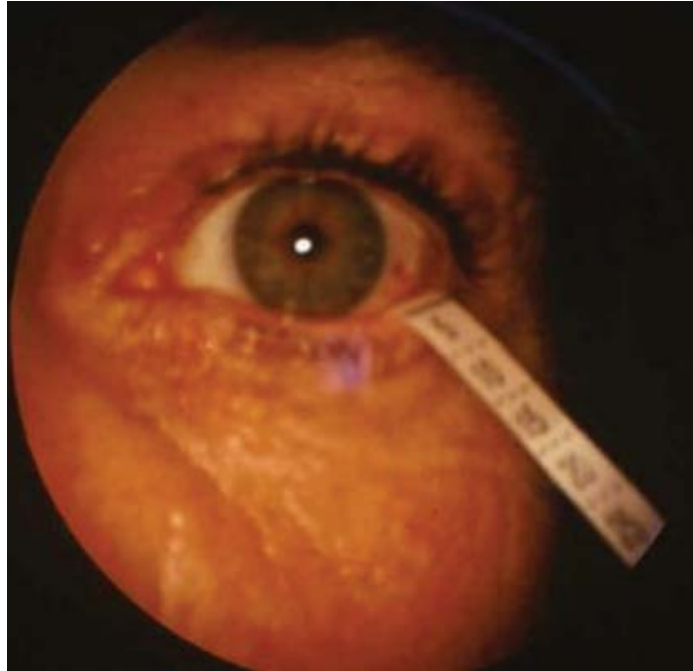


Fig. 9. Test de Schirmer (88).

3.6 Test evaluación de la agudeza visual.

La agudeza visual (AV) es el parámetro que evalúa la capacidad del sistema visual para detectar y discriminar detalles de un objeto. La agudeza visual se puede definir como la capacidad de percibir y diferenciar dos estímulos separados por un ángulo determinado (α), o dicho de otra manera es la capacidad de resolución espacial del sistema visual (89).

La AV es una función compleja compuesta por la capacidad de detectar un objeto en el campo de visión (mínimo visible), la capacidad de separar los elementos críticos de un test

(mínimo separable) y la capacidad de nombrar un símbolo o identificar su posición (mínimo reconocible) (89).

La prueba de AV de Snellen tiene líneas de caracteres que se hacen más pequeños de manera progresiva, asignándose a cada línea un valor de agudeza de Snellen (Fig 10). El instrumento de prueba puede ser un cartel en la pared, un sistema de proyector o un monitor de ordenador. Los caracteres de prueba u optotipos suelen ser letras mayúsculas de imprenta. Existen otros optotipos que no dependen del reconocimiento del alfabeto, como las líneas de figuras que se utilizan para examinar a los niños pequeños. La línea más pequeña en la que el paciente puede identificar correctamente más de la mitad de los caracteres se denomina AV de Snellen. La notación de agudeza de Snellen se expresa como una fracción, en la que el numerador identifica la distancia estándar de prueba, típicamente 20 pies (6 m), mientras que el denominador designa el tamaño relativo del carácter. Los caracteres de la línea 20/20 tienen un tamaño angular de 5 min de arco. Para reconocer un carácter 20/20, el individuo ha de ser capaz de resolver los componentes de una letra que miden 1 min de arco. La E 20/200 es 10 veces más grande en el cartel que las letras de 20/20. El denominador también se puede considerar como la distancia a la cual las letras de una línea dada contendrían 5 min de arco (87).

La prueba de AV se efectúa en cada ojo por separado. Se debe tener cuidado en ocluir por completo el otro ojo. Se puede utilizar la mano del paciente o del examinador para cubrir un ojo, en ese caso se debe usar la palma y no los dedos para asegurar una buena oclusión (87).

La medición de la AV se afecta mucho por los errores de refracción. Debido a esto, la prueba de AV no es un buen indicador de la salud de las vías visuales a menos que se tengan en cuenta todos los errores de refracción. Aunque la agudeza visual con agujero estenopeco puede estimar la agudeza visual real, se debe obtener una refracción completa para determinar la agudeza visual con la mejor corrección posible en todos los pacientes

con problemas de pérdida visual. Se puede aprender mucho simplemente escuchando al paciente cuando intenta leer el cartel de Snellen. El amplio uso de la prueba de agudeza visual de Snellen permite tener una base común para comparar las agudezas visuales obtenidas casi en cualquier parte. Por desgracia, las comparaciones, en el mejor de los casos, son estimaciones aproximadas, porque en este método hay muchas variables incontrolables, como diferentes instrumentos de presentación del cartel, variaciones en la iluminación del objetivo, iluminación contradictoria del fondo, diferentes optotipos y diversas técnicas del examinador, que le son inherentes al examen en sí (87).

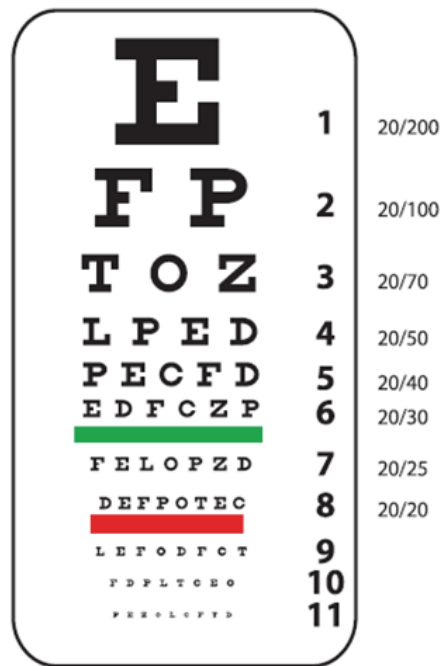


Fig. 10. Escala de Snellen original (1862) (87)

4. CAPÍTULO II: PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

4. CAPÍTULO II: PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Actualmente los tratamientos quimioterápicos para CCR utilizan, en su mayoría, el fármaco 5 FU. Este fármaco genera diversos efectos secundarios sistémicos, llegando a afectar inclusive a nivel ocular, desde la primera administración.

De acuerdo a ésto, planteamos la siguiente interrogante:

¿Existe una alteración de la cantidad, calidad de la película lagrimal y de la agudeza visual, después de la administración de algún ciclo quimioterápico, aplicando un protocolo con fármaco 5 FU en pacientes del servicio oncológico del Hospital Naval Almirante Nef?

5. CAPÍTULO III: OBJETIVOS

5. CAPÍTULO III: OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL.

Evaluar el efecto del tratamiento quimioterápico con un protocolo que contenga el fármaco 5 FU sobre la cantidad, calidad lagrimal y la agudeza visual en pacientes con CCR que se encuentren en diferentes ciclos quimioterápicos y que serán sometidos próximamente a una nueva aplicación de fármaco, pertenecientes al servicio oncológico del Hospital Naval Almirante Nef, Viña del Mar.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Observar las diferencias presentadas en la calidad y cantidad lagrimal, antes y después de la administración de un protocolo que contenga 5 FU (correspondiente a un ciclo quimioterápico).
2. Observar las diferencias presentadas en la agudeza visual, antes y después de la administración de un protocolo que contenga 5 FU (correspondiente a un ciclo quimioterápico).
3. Conocer la sintomatología ocular presentada por los pacientes quimioterápicos antes de la aplicación del protocolo quimioterápico 5 FU.

6. CAPÍTULO IV – MATERIALES Y MÉTODOS

6. CAPÍTULO IV – MATERIALES Y MÉTODOS

6.1 Tipo de estudio.

Se diseñó un estudio descriptivo, observacional, longitudinal, con el cual se evaluó la calidad, cantidad lagrimal y la agudeza visual de los pacientes pertenecientes al Servicio de Oncología del Hospital Naval Almirante Nef diagnosticados con cáncer colorrectal y con un tratamiento consistente de un protocolo que contenga el fármaco 5 FU, administrado por vía intravenosa, durante el mes de Noviembre de 2018. Para la evaluación de la cantidad lagrimal, se utilizó el test de Schirmer I y para la calidad lagrimal el test de BUT, mientras que la agudeza visual se evaluó mediante el test de Snellen. El análisis estadístico de los datos se realizará con el programa Graphpad Prism 7.

6.2 Definición de la muestra.

La muestra está constituida por 7 pacientes con cáncer colorrectal comprendidos entre la edad de 50 y 75 años, que se encuentran bajo tratamiento quimioterápico con un protocolo que considere el fármaco antineoplásico 5 FU, pertenecientes al servicio oncológico del Hospital Naval Almirante Nef.

Tabla 3: Características de la muestra.

	Sexo	Edad	Tipo de cáncer	Etapa	Protocolo	Número de ciclos
Paciente 1	Femenino	71	Cáncer de colon	3	FOLFOX	16
Paciente 2	Masculino	50	Cáncer de colon	3	FOLFOX	8
Paciente 3	Masculino	61	Cáncer de recto	4	FOLFOX	100
Paciente 4	Femenino	56	Cáncer de colon	4	FOLFIRI	22
Paciente 5	Masculino	57	Cáncer de colon	4	FOLFIRI	6
Paciente 6	Masculino	65	Cáncer de colon	4	FOLFOX	11
Paciente 7	Femenino	61	Cáncer de colon	4	FOLFIRI	10

6.2.1 Criterios de inclusión pacientes con quimioterapia.

1. Pacientes con edad entre 50 y 75 años.
2. Pacientes que presenten cáncer colorrectal.
3. Pacientes que les corresponda realizar un ciclo de algún protocolo quimioterápico que contenga el fármaco 5 FU en el Hospital Naval Almirante Nef en el mes de Noviembre del año 2018.

6.2.2 Criterios de exclusión.

1. Cirugía intraocular previa realizada.
2. Pacientes en tratamiento con antibióticos, anticolinérgicos o con algún tipo de fármaco que cambie las condiciones lagrimales o la agudeza visual al momento de la medición.
3. Paciente usuario de lentes de contacto.
4. Pacientes vulnerables, que presenten trastorno cognitivo leve a moderado.
5. Pacientes que estén en tratamiento con quimioterapia y que presenten alguna toxicidad o interacción farmacológica al haber finalizado un ciclo o durante el ciclo.
6. Pacientes previamente diagnosticados con síndrome de ojo seco.
7. Paciente que presente alguna patología ocular que pudiese afectar a los datos recogidos en el estudio.

6.3 Recolección de datos.

Posterior a la aprobación del comité de ética del Hospital Naval Almirante Nef (Anexo 1), se efectuó una revisión de las fichas clínicas de los pacientes sometidos a quimioterapia, de los cuales sólo se escogieron los pacientes que se les administraba protocolo FOLFOX o FOLFIRI. Luego de la selección, se realizó personalmente la invitación a los pacientes para participar de nuestro estudio, de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión, donde además se les explicó los beneficios, objetivos y posibles molestias ocasionadas a raíz de los exámenes que se iban a llevar a cabo, con el apoyo de un consentimiento informado, el cual fue previamente aprobado (Anexo 2). Por consiguiente, se hizo una anamnesis próxima y remota, para extraer la información faltante de la condición del paciente, la cual se encuentra disponible en el anexo 3. Finalmente, se realizaron los exámenes oftalmológicos involucrados en nuestro estudio, en el siguiente orden: medición de la agudeza visual, calidad y cantidad de la película lagrimal. Además, se registró una

temperatura ambiental de 23°C (+/-1.5°C) y un porcentaje de humedad relativa de 55% (+/-5%), en las habitaciones de los pacientes del Servicio de Oncología. A continuación, se entregará una mayor explicación sobre los procedimientos aplicados.

6.3.1 Cuestionario sintomatología ocular.

Se realizó un cuestionario de 8 preguntas basado en el cuestionario Donate (Anexo), el cual se encuentra validado y es especialmente utilizado para el diagnóstico de ojo seco (SOS). Según Donate et. al 2002 los síntomas más frecuentes en las personas con SOS son: enrojecimiento ocular, secreciones, sensación de arenilla, ardor/quemazón, sensación de pinchazón en los ojos, lagrimeo y fotofobia. En base a los síntomas anteriormente descritos se construyó nuestra encuesta, de tal manera que fuese aplicada de manera rápida debido al poco tiempo que se tenía para la realización de los exámenes, pero sin perder su principal utilidad que era conocer la sintomatología ocular que presentaba el paciente días antes de la administración del fármaco y si estos se relacionaban con el SOS. La sintomatología se mide según una escala de frecuencia y gravedad:

Tabla 4: Niveles de respuesta en encuesta.

NIVEL	INDICADOR
0	No presenta este síntoma.
1	Pocas veces presenta este síntoma.
2	A veces lo presenta, pero no le molesta.
3	Frecuentemente lo presenta y le molesta, pero no interfiere con sus actividades.
4	Frecuentemente lo presenta, le molesta e interfiere con sus actividades.

6.3.2 Test de BUT

Para la obtención de los valores de calidad lagrimal, se realizó el Test de BUT de la siguiente manera:

1. Aplicación de fluoresceína en conjuntiva del paciente.
2. Pedir al paciente que parpadee de modo que el colorante pueda distribuirse sobre la superficie del ojo.
3. Mediante la exploración con lámpara de hendidura portátil utilizando luz azul cobalto, medir el tiempo entre la apertura palpebral del paciente y la aparición de zonas de hipofluorescencia en la superficie corneal.
4. Repetir la medición a modo de obtener un segundo valor.
5. Considerar como normalidad un valor de 10 segundos.

6.3.3 Test de Schirmer

En el caso del Test de Schirmer para la obtención de la cantidad lagrimal, el procedimiento es el siguiente:

1. Se utilizarán tiras de papel filtro estándar de 5x30 mm colocadas en el borde del párpado inferior, en la unión entre los 2/3 mediales y el 1/3 externo.
2. Pedir al paciente mantenerse con los ojos cerrados y cronometrar 5 minutos.
3. Luego de transcurrido el tiempo, retirar cuidadosamente las tiras de papel y medir.
4. Considerar como normalidad un valor entre 10mm y 29mm.

En cuanto a la utilización de test de Schirmer debemos realizar el alcance de la metodología escogida. La utilización de test de Schirmer sin anestesia fue realizada debido a las contraindicaciones a nivel ocular que este presenta. La proparacaína es un anestésico local de acción rápida, que funciona inhibiendo las terminaciones sensitivas corneales, si bien su uso suele ser seguro, a menudo suele producir irritación ocular, sensación de quemazón, enrojecimiento conjuntival, y de manera inusual puede desarrollar una reacción

hiperalérgica corneal que se caracteriza por desarrollarse como una queratitis intensa y difusa de aspecto grisáceo amarronado, desprendimiento de grandes zonas de epitelio, filamentos corneales, iritis y descemetitis. Además, puede desarrollarse una toxicidad sistémica manifestada por una estimulación del sistema nervioso central seguida de una depresión. Distintos estudios demuestran que la anestesia no disminuye del todo la secreción refleja (87), por lo que algunos autores no recomiendan su uso en la realización de la prueba, ya que además parece contribuir con el coeficiente de variación del test.(88)

Debido a todos los efectos secundarios anteriormente expuestos no se utilizó este fármaco para no generar o aumentar las complicaciones oculares que sufren los pacientes, ya que se encuentran inmunodeprimidos debido a su tratamiento, además que muchos de ellos poseen episodios de queratitis y a riesgo de no aumentar la toxicidad sistémica ya producida por los protocolos que incluyen el fármaco 5 FU.

6.3.3 Test de Snellen

Para la cuantificación de la agudeza visual se utilizó el siguiente procedimiento:

1. Ubicar la cartilla de Snellen (letras) a 6 metros frente al paciente.
2. Explicar el exámen al paciente.
3. Examinar cada ojo por separado, comenzando con el ojo derecho, ocluyendo el contralateral sin comprimirlo.
4. Evaluar al paciente con la mejor corrección para lejos.
5. Mostrar optotipos en orden decreciente según tamaño, registrando la visión del ojo examinado hasta donde el paciente logre ver los optotipos.
6. Examinar ojo contralateral.

6.4 Definición de las variables a estudiar.

Tabla 5: Operacionalización de las variables a estudiar

VARIABLES	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensión	Indicador
Cantidad lagrimal	Cantidad de lágrima secretada sobre la superficie ocular compuesta por una capa de mucina, una acuosa y una lipídica.	Medición de la cantidad de lágrima secretada por el paciente, medida con un papel filtro insertada en el saco conjuntival inferior y medir la cantidad de tira humedecida después de 5 minutos.	Cantidad lagrimal con Test de Schirmer en milímetros	Hiposecreción < 10 mm Normal: 10 mm - 29 mm Hipersecreción > 30 mm

Calidad lagrimal	Test cualitativo que estima la calidad lagrimal secretada sobre la superficie ocular compuesta por una capa de mucina, una acuosa y una lipídica.	Medición de la estabilidad lagrimal sobre la superficie ocular que se evalúa observando el tiempo que tarda en aparecer el primer rompimiento lagrimal después de un parpadeo completo.	Calidad lagrimal tomada con Test de BUT medida en Segundos	Normal entre 10 – 40 segundos. Anormal < 10 segundos.
-------------------------	---	---	--	--

Agudeza visual	La agudeza visual es una medida de la capacidad del sistema visual para detectar, reconocer o resolver detalles espaciales, en un test de alto contraste con un buen nivel de iluminación. Puede ser utilizado para cerca y/o para lejos	Una buena agudeza visual será la que el paciente a una distancia de 20 pies o 6 metros logra reconocer un optotipo que subtiende 5 minutos de arco.	Agudeza visual medida con su mejor corrección mediante el Test de Snellen. Unidad de medida: minutos de arco.	Máxima agudeza visual valor 20/20 Disminución de la agudeza visual < 20/20
-----------------------	--	---	---	---

Quimioterapia	Tratamiento aplicado para el cáncer que consiste en la aplicación de fármacos antineoplásicos.	Tratamiento que consiste en destruir las células tumorales mediante el empleo de una gran variedad de fármacos.	Cantidad de ciclos administrados hasta la fecha	Variaciones de la AV, schirmer y BUT medidos antes y después de la administración del protocolo con 5 FU (un ciclo).
Sintomatología Ocular	Referencia subjetiva que nos entrega el paciente de la percepción de las afecciones oculares que lo aquejan	Percepción del paciente respecto a la presencia de un malestar ocular, el cual se medirá con el cuestionario Donate.	Puntuación asignada	0: No tiene. 1: Pocas veces. 2: A veces, pero no le molesta. 3: Frecuentemente, le molesta, pero no interfiere en sus actividades. 4: Frecuentemente, le molesta e interfiere en sus actividades.

7. CAPÍTULO V: RESULTADOS

7. CAPÍTULO V – RESULTADOS

Este estudio en sus inicios contempló a 12 pacientes, de los cuales 5 fueron excluidos debido a efectos adversos producto de la administración del protocolo quimioterápico dentro de los que encontramos queratitis, conjuntivitis, edema palpebral, picazón ocular y por último dos de ellos no pudieron recibir el tratamiento con quimioterapia debido a complicaciones que causaron la hospitalización en la UCI del hospital. Finalmente se incluyeron 7 pacientes con CCR adheridos al protocolo FOLFOX o FOLFIRI para la medición de la calidad, cantidad lagrimal y agudeza visual presentada antes y al finalizar la administración de un ciclo quimioterápico con fármaco 5 FU.

7.1 Encuesta realizada al paciente previo a la administración de quimioterapia.

Luego de haber aplicado la encuesta a los pacientes, se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 6: Resultados encuesta por paciente.

Indicadores	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7
Enrojecimiento ocular	0	3	3	0	0	3	0
Sensación de arenilla	3	0	0	0	0	3	2
Dolor agudo	0	1	0	0	0	0	0
Lagrimeo excesivo	1	3	0	0	0	3	2
Sensibilidad a la luz (fotofobia)	4	0	4	4	0	4	4
Visión borrosa transitoria que mejora con parpadeo	3	2	1	2	1	0	2
Cansancio de ojos o párpados	1	3	4	0	0	0	0
Sensación de pesadez ocular o palpebral	1	3	4	0	0	0	0

Dado que cada paciente presenta condiciones distintas relacionadas con la cantidad de ciclos de quimioterapia que ha recibido, los resultados correspondientes a la encuesta realizada deben ser presentados de manera individual.

7.2 Test de Agudeza Visual comparación pre y post administración farmacológica.

De acuerdo al test de AV realizado en los 7 pacientes antes y después de la aplicación de un ciclo de quimioterapia, se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 7: Resultados Test de Agudeza visual en OD de cada paciente pre y post-quimioterapia.

Pacientes	Pre-quimioterapia	Post-quimioterapia
Paciente 1	0.4	0.4
Paciente 2	1.0	1.0
Paciente 3	1.0	1.0
Paciente 4	0.8	0.8
Paciente 5	0.5	0.4
Paciente 6	0.8	1.0
Paciente 7	0.8	1.0

Tabla 8: Resultados Test de Agudeza visual en OI de cada paciente pre y post-quimioterapia.

Pacientes	Pre-quimioterapia	Post-quimioterapia
Paciente 1	0.5	0.5
Paciente 2	1.0	1.0
Paciente 3	1.0	1.0
Paciente 4	0.8	0.8
Paciente 5	0.6	0.4
Paciente 6	0.5	0.5
Paciente 7	0.6	0.8

A partir de las tablas NÚMEROS de AV en OD y OI, se obtuvieron los siguientes gráficos:

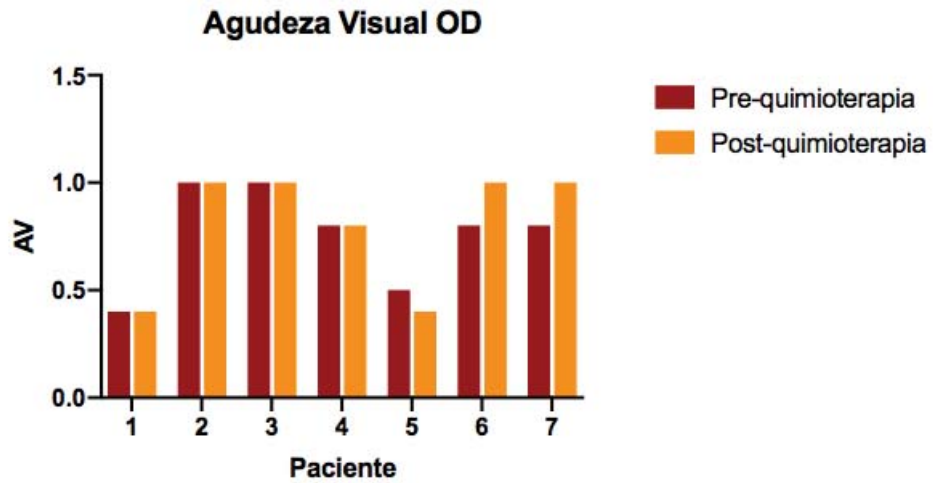


Fig 11. Gráfico de columnas que representa la AV de OD en cada paciente pre y post-quimioterapia.

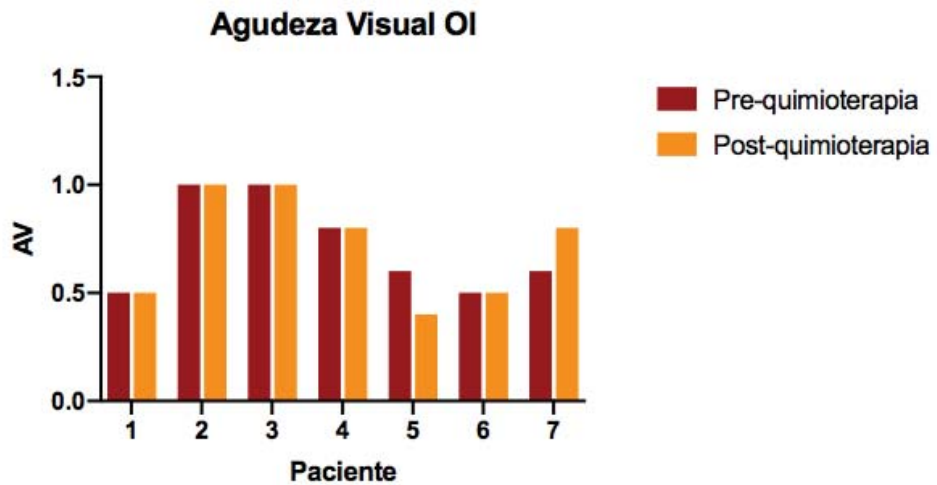


Fig 12. Gráfico de columnas que representa la AV de OI en cada paciente pre y post-quimioterapia.

7.3 Test de BUT comparación de la calidad de la lágrima pre y post administración farmacológica.

De acuerdo a los datos obtenidos de calidad lagrimal en ojo derecho al inicio y término de la administración farmacológica para un total de 7 pacientes, se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 9: Resultados Test de BUT en OD de cada paciente pre y post-quimioterapia toma 1 y toma 2.

Pacientes	Pre-quimioterapia		Post-quimioterapia	
	Toma 1 OD (seg)	Toma 2 OD (seg)	Toma 1 OD (seg)	Toma 2 OD (seg)
Paciente 1	4	5	4	4
Paciente 2	4	4	3	4
Paciente 3	3	4	1	2
Paciente 4	5	4	5	6
Paciente 5	10	8	10	8
Paciente 6	7	6	9	10
Paciente 7	5	6	5	5

Tabla 10: Promedio Test de But en OD de cada paciente pre y post-quimioterapia.

Pacientes	Pre-quimioterapia		Post-quimioterapia	
	Promedio OD (seg)	BUT OD	Promedio OD (seg)	BUT OD
Paciente 1	4,5	Anormal	4	Anormal
Paciente 2	4	Anormal	3,5	Anormal
Paciente 3	3,5	Anormal	1,5	Anormal
Paciente 4	4,5	Anormal	5,5	Anormal
Paciente 5	9	Anormal	9	Anormal
Paciente 6	6,5	Anormal	9,5	Anormal
Paciente 7	5,5	Anormal	5	Anormal

A partir de los datos tabulados, se obtiene el gráfico de valores de calidad lagrimal en ojo derecho:

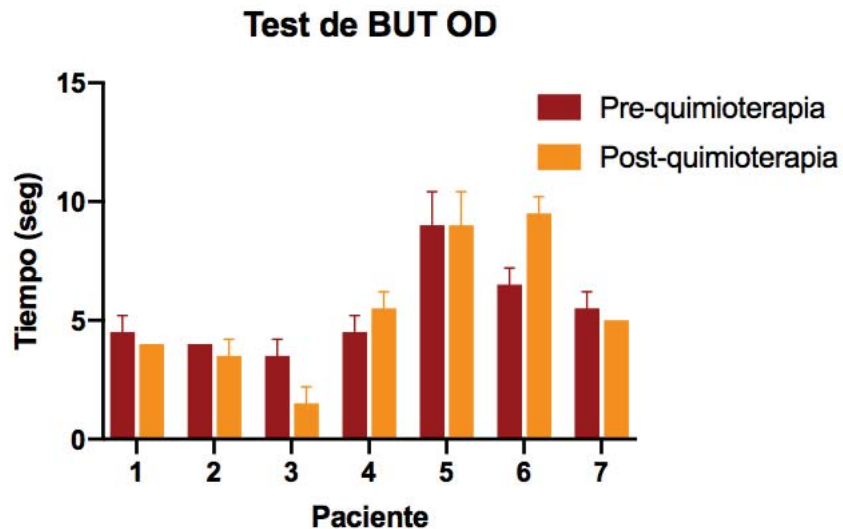


Fig 13. Gráfico de columnas que representa la calidad lagrimal de OD en cada paciente pre y post-quimioterapia.

Al comparar la estabilidad lagrimal del ojo derecho para un total de 7 pacientes presentada antes y después de la administración del protocolo farmacológico, para un nivel de significancia de 0.05, encontramos un valor $p=0.4274$ por lo que no se observa una diferencia estadísticamente significativa entre el valor de calidad lagrimal pre y post tratamiento quimioterápico por cada paciente.

De acuerdo a los datos obtenidos de calidad lagrimal en ojo izquierdo al inicio y término de la administración farmacológica para un total de 7 pacientes, se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 11: Resultados Test de BUT en OI de cada paciente pre y post-quimioterapia toma 1 y toma 2.

Pacientes	Pre-quimioterapia		Post-quimioterapia	
	Toma 1 (seg)	Toma 2 (seg)	Toma 1 (seg)	Toma 2 (seg)
Paciente 1	6	5	3	4
Paciente 2	7	6	5	6
Paciente 3	3	3	2	2
Paciente 4	3	3	6	5
Paciente 5	10	9	10	9
Paciente 6	10	10	9	7
Paciente 7	6	5	5	6

Tabla 12: Promedio Test de BUT en OI de cada paciente pre y post-quimioterapia.

Pacientes	Pre-quimioterapia		Post-quimioterapia	
	Promedio OI (seg)	BUT OI	Promedio OI (seg)	BUT OI
Paciente 1	5,5	Anormal	3,5	Anormal
Paciente 2	6,5	Anormal	5,5	Anormal
Paciente 3	3	Anormal	2	Anormal
Paciente 4	3	Anormal	5,5	Anormal
Paciente 5	9,5	Anormal	9,5	Anormal
Paciente 6	10	Normal	8	Anormal
Paciente 7	5,5	Anormal	5,5	Anormal

A partir de los datos tabulados, se obtiene el gráfico de valores de calidad lagrimal en ojo izquierdo:

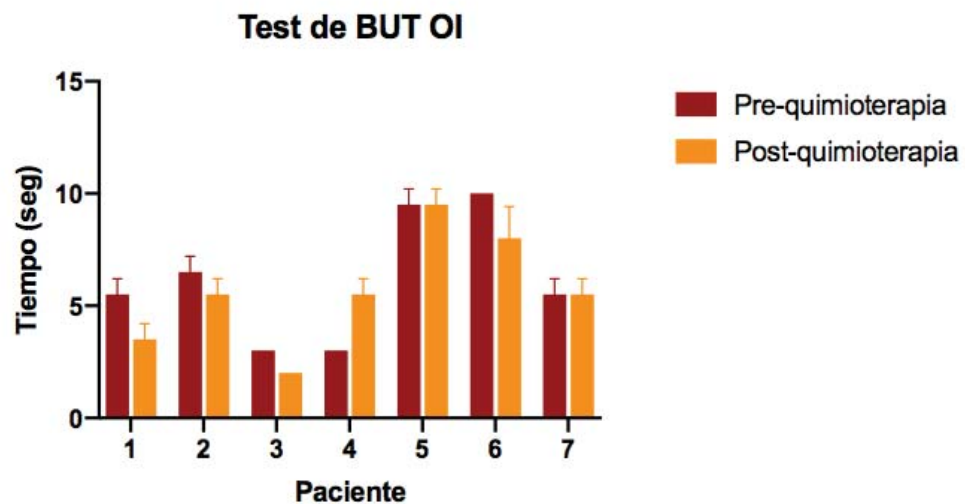


Fig 14. Gráfico de columnas que representa la calidad lagrimal de OI en cada paciente pre y post-quimioterapia.

Al comparar la estabilidad lagrimal de ojo izquierdo presentada antes y después de la administración del protocolo farmacológico, para un nivel de significancia de 0.05, encontramos un valor $p=0.9079$ por lo que no se observa una diferencia estadísticamente significativa entre el valor de calidad lagrimal pre y post tratamiento quimioterápico por cada paciente.

7.4 Test de Schirmer comparación de cantidad de lágrima pre y post administración farmacológica.

En la comparación de la cantidad de lágrima en el ojo derecho al inicio y término de la administración farmacológica para un total de 7 pacientes, obtuvimos lo siguiente:

Tabla 13: Resultados Test de Schirmer en OD de cada paciente pre y post-quimioterapia.

Pacientes	Pre-quimioterapia		Post-quimioterapia	
	Schirmer OD	Cantidad (mm)	Schirmer OD	Cantidad (mm)
Paciente 1	Nulo	0	Nulo	0
Paciente 2	Hiposecreción	3	Hiposecreción	5
Paciente 3	Hiposecreción	7	Secreción Normal	11
Paciente 4	Secreción Normal	12	Hiposecreción	7
Paciente 5	Hiposecreción	8	Secreción Normal	30
Paciente 6	Secreción Normal	14	Secreción Normal	21
Paciente 7	Secreción Normal	10	Secreción Normal	16

Tabla 14: Resultados Test de Schirmer en OI de cada paciente pre y post-quimioterapia.

Pacientes	Pre-quimioterapia		Post-quimioterapia	
	Schirmer OI	Cantidad (mm)	Schirmer OI	Cantidad (mm)
Paciente 1	Hiposecreción	2	Hiposecreción	4
Paciente 2	Hiposecreción	4	Hiposecreción	4
Paciente 3	Hiposecreción	2	Hiposecreción	3
Paciente 4	Hiposecreción	8	Hiposecreción	5
Paciente 5	Secreción Normal	17	Secreción Normal	25
Paciente 6	Secreción Normal	14	Secreción Normal	16
Paciente 7	Secreción Normal	12	Secreción Normal	11

A partir de las tablas de cantidad lagrimal obtenidas para cada ojo en cada uno de los pacientes, se obtienen los siguientes gráficos:

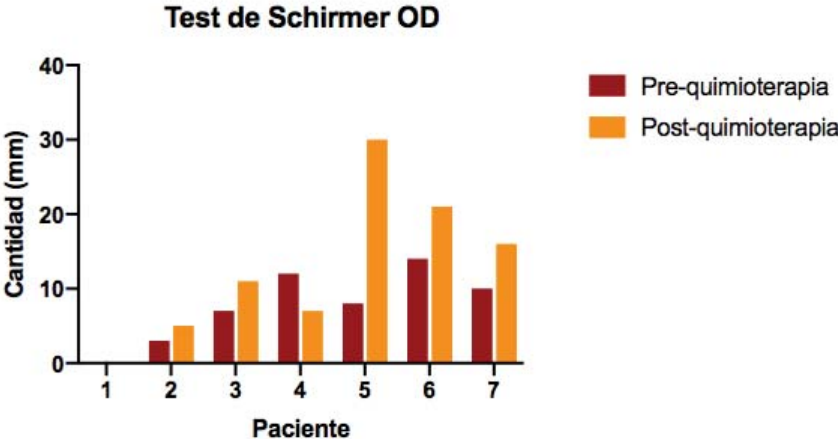


Fig 15. Gráfico de columnas que representa la cantidad de lágrima en OD de cada paciente pre y post-quimioterapia.

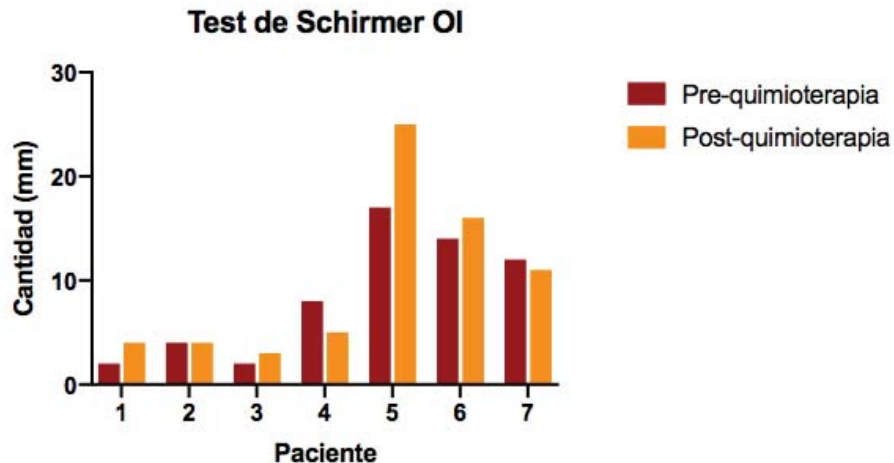


Fig 16. Gráfico de columnas que representa la cantidad de lágrima en OI de cada paciente pre y post-quimioterapia.

En el **paciente 1**, de sexo femenino de 71 años, con 16 ciclos de quimioterapia, la sintomatología que se pudo evidenciar al realizar la encuesta previa a la aplicación del protocolo quimioterápico, señaló que frecuentemente tiene sensibilidad a la luz, lo que le entorpece realizar sus actividades cotidianas, como también sensación de arenilla y visión borrosa transitoria que mejora con el parpadeo. Al realizar los exámenes, se encontró que no hubo cambios en su agudeza visual al inicio y término del ciclo, manteniéndose en 0.4 en OD y 0.5 en OI. En el caso de su calidad lagrimal ya se encontraba disminuida antes de la aplicación del ciclo en 4.5 s en OD y 5.5 s en OI, posterior a éste disminuyó en 0.5 seg. en OD y 2 seg. en OI. Por otro lado, en cuanto a la cantidad lagrimal, en OD se mantuvo en 0 mm y en OI se constató un leve aumento de 2 mm a 4 mm posterior al ciclo.

En el **paciente 2**, de sexo masculino de 50 años, con 8 ciclos de quimioterapia, su sintomatología más frecuente es enrojecimiento ocular, lagrimeo excesivo, cansancio de ojos o párpados y sensación de pesadez ocular o palpebral. Al realizar los exámenes, se

encontró que no hubo cambios en su agudeza visual al inicio y término del ciclo, manteniendo la máxima AV, con un valor de 1.0. En cuanto a la calidad lagrimal, se encontró anormal previo al ciclo de 4 s en OD y 6.5 s en OI, y al término existió una disminución de 0.5 s en OD y 1 s en OI. Respecto a la cantidad lagrimal, había hiposecreción en ambos ojos de 3 mm en OD y 4 mm en OI. Luego del ciclo, encontramos un aumento de 2 mm en OD y se mantuvo en el OI.

En el **paciente 3**, de sexo masculino de 61 años, con 100 ciclos de quimioterapia, su sintomatología destacable fue sensibilidad a la luz, cansancio de ojos y párpados, y sensación de pesadez ocular o palpebral. Ésto no influye al realizar el examen de AV, ya que no se obtuvieron cambios al inicio y término del ciclo, teniendo una máxima AV de 1.0. En cuanto a la calidad lagrimal, se encontró anormal previo al ciclo de 3.5 s en OD y 3 s en OI, y al término existió una disminución de 2 s en OD y 1 s en OI. En cuanto a la cantidad lagrimal, se evidenció una hiposecreción de 7 mm en OD y 2 mm en OI y luego al término del ciclo, aumentó 4 mm en OD y 1 mm en OI.

En el **paciente 4**, de sexo femenino de 56 años, con 22 ciclos de quimioterapia, la sintomatología que se pudo evidenciar al aplicar la encuesta previa a la aplicación del protocolo quimioterápico fué sensibilidad a la luz, lo que le molesta e interfiere en sus actividades diarias. Al realizar los exámenes, en el caso de la AV no hubo variaciones antes y después de un ciclo quimioterápico manteniéndose en 0.8 en ambos ojos. En cuanto a la calidad lagrimal, se encontró anormal inicialmente con valores de 4.5 s en OD y 3 s en OI, y al término aumentó 1 s en OD y 2.5 s en OI. Finalmente, la cantidad lagrimal en el OD se encontraba normal con un valor de 12 mm, mientras que en OI se evidenció una hiposecreción de 8 mm, después de la quimioterapia, que en el OD disminuyó 5 mm y en OI 3 mm.

En el **paciente 5**, de sexo masculino de 57 años, con 6 ciclos de quimioterapia, no evidenció sintomatología que lo aqueje previo a la aplicación del protocolo quimioterápico.

Y que, al realizar los exámenes, su AV disminuyó en ambos ojos, en el OD de 0.5 a 0.4 y en OI de 0.6 a 0.4, disminuyendo 0.1 y 0.2 respectivamente, al término de su ciclo quimioterápico. A su vez, la calidad lagrimal, inicialmente se encontró levemente disminuida en ambos ojos de 9 s en OD y 9.5 s en OI, no evidenciándose variación alguna al término del ciclo. En cuanto a la cantidad lagrimal, antes de la quimioterapia se evidenció una hiposecreción en el OD de 8 mm y normal en OI de 17 mm, y al término aumentó 22 mm en el OD, mientras que en OI aumento 8 mm, respectivamente. Se puede identificar que el paciente 5 obtuvo un valor anormalmente alto en el Test de Schirmer.

En el **paciente 6**, de sexo masculino de 65 años, con 11 ciclos de quimioterapia, la sintomatología que se pudo evidenciar al realizar la encuesta previa a la aplicación del protocolo quimioterápico fue: enrojecimiento ocular, sensación de arenilla, lagrimeo excesivo, sensibilidad a la luz. Luego, al realizar el examen de AV al término de su ciclo quimioterápico aumentó 0.2 en OD llegando a su máxima AV y se mantuvo en OI en 0.5. En cuanto a la calidad lagrimal, se encuentra levemente disminuida en ambos ojos previo de la quimioterapia encontrándose en 6,5 s en OD y en 10 s en OI, y al finalizar su ciclo quimioterápico, en OD aumento 3 seg. y en OI disminuyó 2 seg. Finalmente, la cantidad lagrimal, se encontró normal en ambos ojos al inicio en 14 mm y al término de su quimioterapia, con un aumento de 7 mm en OD y 2 mm en OI, respectivamente.

En el **paciente 7**, de sexo femenino de 61 años, con 10 ciclos de quimioterapia, la sintomatología que se pudo evidenciar al aplicar la encuesta previa a la aplicación del protocolo quimioterápico fue sensibilidad a la luz. Luego, al realizar el examen de AV previo al ciclo quimioterápico, fue de 0.8 en OD y 0.6 en OI, y aumentó después de la quimioterapia en 0.2 en ambos ojos, llegando a 1.0 en OD y a 0.8 en OI. En cuanto a la calidad lagrimal, se encuentra anormal en ambos ojos al comienzo del ciclo en 5.5 en ambos ojos, sin embargo, después de la quimioterapia el OD disminuyó 0.5 s, mientras que en el OI se mantuvo. Y finalmente, la cantidad lagrimal se encuentra anormal en ambos

ojos al inicio en 10 mm y 12 mm respectivamente y al término de un ciclo quimioterápico, aumentó 6 mm en OD y disminuyó 1 mm en OI.

8. CAPÍTULO VI - DISCUSIÓN.

8. CAPÍTULO VI - DISCUSIÓN.

En este estudio se describen los efectos adversos no deseados en el sistema ocular que conlleva el uso de 5 FU a nivel sistémico. Este fármaco corresponde a un potente inhibidor de la síntesis de ADN, análogo de la fluorpirimidina y bloquea la enzima timidilato sintetasa. Como consecuencia de esto, los tejidos de rápida proliferación celular se ven afectados cuando se utiliza en los pacientes dentro de un protocolo de quimioterapia, por lo que existe la posibilidad de encontrar alteraciones en cuanto a la calidad, cantidad y agudeza visual presentadas antes y después de la administración de un ciclo quimioterápico.

La muestra estuvo compuesta por siete pacientes que presentan un estado fisiológico heterogéneo, según el avance en el que se encuentra el cáncer colorrectal en estadios y ciclos quimioterápicos diferentes. Es importante mencionar que, dada la heterogeneidad de la muestra en este estudio, el análisis sólo se limitará a la descripción individual de los resultados obtenidos de cada paciente, que tiene relación con los factores extrínsecos e intrínsecos de cada uno de éstos.

Cabe destacar que la bibliografía disponible relacionada con los efectos adversos oculares de la administración del fármaco 5 FU, corresponden en su mayoría a review basados en artículos científicos desactualizados, siendo el más reciente el de Ernest y Edianna, del año 2006.

De acuerdo a lo expuesto con anterioridad, según al-Tweigeri T. et al (1996); Hammersley et al, (1973), a nivel ocular, el segmento anterior y anexos oculares corresponden a los más afectados debido a la excreción del fármaco a través de la película

lagrimal. Además, según (Loprinzi et al. 1990) las alteraciones producidas en el segmento anterior se corresponden con la cantidad de fármaco 5 FU secretado por el sistema lagrimal. Por consiguiente, el fármaco 5 FU baña la superficie del globo ocular de una sustancia tóxica lo que causa alteraciones. En este contexto, a partir de los exámenes realizados encontramos que en cada uno de los pacientes, a excepción del paciente 5, se encontraron valores anormales en la calidad lagrimal pre y post-quimioterapia que además variaron posterior a la aplicación del ciclo; en cuanto a la cantidad lagrimal los pacientes 1, 2, 3, 5, 6 y 7 presentaron un aumento en la medición post-quimioterapia por lo menos en un ojo, por lo que podemos deducir que la película lagrimal se ve alterada en los pacientes del estudio cada uno por separado debido a la afectación de los anexos oculares tal como las glándulas que producen la secreción lacrimal.

Adicional a lo anterior, Horio et al (1978) afirma que el fármaco 5 FU produce múltiples síntomas tales como fotofobia, lo que pudimos evidenciar a través de la encuesta en los pacientes 1, 3, 4, 6 y 7, que la presentan con frecuencia, les molesta e interfiere con sus actividades. Por otro lado, Hammersley (1973) y Loprinzi et al. (1990) declaran que se produce lagrimeo ocular presentado en los pacientes 1, 2, 6 y 7; dolor sólo en el paciente 2; sensación de arenilla o cuerpo extraño en los pacientes 3, 6 y 7; y por último los pacientes 1, 2, 3, 4, 5 y 7 presentan visión borrosa afirmando lo que mencionan los autores. Reforzando lo mencionado hasta ahora, Gail M. Wilkes y Margaret Barton-Burke (2010), aseveran que las alteraciones oculares que podemos encontrar corresponden a conjuntivitis, aumento de lagrimeo, fotofobia, disfunción oculomotora y visión borrosa.

Los trabajos de Insler & Helm (1987); Straus et al. (1977) encontró que el 10% presentaba ojo rojo y un 15% manifestó irritación. Esto se puede relacionar con la sintomatología presentada por el paciente 2; el cual refiere ojo rojo con mucha frecuencia que le molesta, pero no interfiere con sus actividades. Cabe destacar que este indicador es presentado con una alta recurrencia en los pacientes con SOS (Donate et al. 2002).

Por otro lado, Al-Tweigeri T. et al (1996), afirma que la agudeza visual se ve afectada por los fármacos arabinosido de citosina y metotrexato que forman parte de la misma familia de los antimetabolitos que el fármaco 5 FU, generando pérdidas que pueden ser recuperables semanas después de la discontinuación del fármaco. Esto se pudo evidenciar en el paciente 5, quién en ambos ojos presentó una disminución de la agudeza visual y una mayor secreción lagrimal al término de la quimioterapia, lo que se condice además con la sintomatología referida. En los pacientes 1, 2, 3 y 4 la agudeza visual se mantuvo, en donde el paciente 1 y paciente 3 presentaron la particularidad de mantener la agudeza visual pero con aumentos de valores de cantidad lagrimal. Además, según Argento et al (2008), se puede relacionar que el aumento de la secreción lagrimal, pero no en cantidad suficiente para derramarse, puede producir una refracción defectuosa de los rayos de luz, y la visión se enturbia. Lo anterior podría explicar por qué algunos pacientes pueden presentar variaciones en su agudeza visual después de la administración del protocolo, la cual en algunos casos puede verse alterada de manera transitoria y mejorar con el pestañeo, tal como fue indicado por algunos de ellos en la anamnesis, que basta con aumentar la frecuencia de pestañeo para aclarar la imagen obtenida por la deficiente refracción de los rayos.

Según Guilot B. et al (2001), debido al fármaco, es probable encontrar una atrofia de las glándulas que se encargan de producir el componente lipídico de la película lagrimal, provocando aumento de la evaporación de ésta. En los pacientes 1, 2, 3 y 7 existió una pequeña disminución en la calidad de la lágrima posterior al ciclo aplicado, lo cual podría ser debido al aumento de la evaporación de la lágrima probablemente causado por el fármaco 5 FU. Sin embargo, se escapa de nuestros datos saber a qué se debe esta disminución de la calidad, ya que desconocemos el estado basal de cada paciente antes de la aplicación del primer ciclo de quimioterapia que ellos recibieron.

Con respecto a la cantidad lagrimal, en el review de Afekhide E. y Caroline E.(2006) en conjunto con Loprinzi et al. (1990) encontraron que cuando se utiliza 5 FU ésta aumenta, así como también afirman que varios minutos después de la inyección intravenosa, se encuentran altas concentraciones de 5 FU excretadas en las lágrimas (concentraciones máximas de 60 microgramos/ml). Adicional a lo expuesto, los pacientes en estudio señalaron durante la anamnesis un aumento del lagrimeo posterior a la aplicación de cada uno de sus ciclos quimioterápicos. Se encontró que en los pacientes 3, 5 y 6 hubo un aumento de la cantidad lagrimal posterior al ciclo quimioterápico en ambos ojos, mientras que en los pacientes 1, 2 y 7 aumentó solo en un ojo la cantidad lagrimal.

Por otra parte, en la encuesta aplicada, el paciente 1 refirió pocas veces presentar lagrimeo excesivo; los pacientes 2 y 6 lo presentan y les molesta, y el paciente 7 a veces lo presenta. Lee et al (1998) también describe una estenosis del conducto lagrimal en tres pacientes tratados con CMF (ciclofosfamida, metotrexato y 5 FU) que generó una epífora permanente, mientras que Imperia et al. (1989) postula que la epífora puede ser causada por diferentes mecanismos. Una de sus teorías postula que es un fenómeno reflejo secundario a la irritación causada por las alteraciones de la superficie ocular ya discutidas anteriormente. Otros han expuesto que dado que el 5 FU se secreta en las lágrimas, la irritación de la glándula lagrimal puede causar hipersecreción de lágrimas (Christophidis et al. 1978; Caravella et al. 1981).

Con respecto a la muestra, al no ser representativa se puede explicar la heterogeneidad de resultados obtenidos a nivel de cantidad y calidad lagrimal en cada uno de nuestros pacientes. Además, se debe destacar que el test de calidad lagrimal (BUT) no presenta diferencias estadísticamente significativas, esto es debido a que prácticamente todos nuestros pacientes (exceptuando el 5) presentaron variaciones mínimas después de la administración de 5 FU, aún cuando todos los valores se encuentran en el rango de anormalidad. Su acortamiento es un indicio de inestabilidad de la película lagrimal, sin

precisar cuál es el factor deficitario, ya que la alteración puede ser en cualquiera de las glándulas que participan en la composición de la película lagrimal, epitelopatías e incongruencias globo-párpado (Murube & Zhuo 1997).

Dado que nuestro estudio requirió que todos los pacientes se sometieran a un examen ocular, es el primero en determinar las anomalías de la superficie ocular y su prevalencia asociada con el uso de 5 FU sistémico en un ciclo quimioterápico.

En este estudio se pretendía dar seguimiento a los pacientes para poder corroborar lo que señalan los estudios antes expuestos. Debido al acotado tiempo para la toma de muestras, se describió lo que ocurre después de aplicado un ciclo. Además del tiempo, el estudio presentó diversas limitaciones:

- Para la realización del test de Schirmer, no se realizó la instilación de anestésico tópico debido a que los pacientes se encontraban inmunodeprimidos por el tratamiento de quimioterapia. Por consiguiente, el lagrimeo reflejo por irritación en respuesta a la tira de papel utilizada para la medición, puede causar una hipersecreción que puede aumentar el resultado del test.
- Debido al tiempo acotado que se tuvo para la obtención de la muestra no se pudo dar el seguimiento planeado a los pacientes para ver cambios a largo plazo.
- Durante el período de toma de muestras no existían nuevos ingresos de pacientes al Servicio de Oncología, por lo que no se pudo tomar mediciones basales antes de sus primeros ciclos.
- Además, la cantidad limitada de pacientes, obligó a obtener muestras de algunos que correspondían a distintos ciclos de quimioterapias entre sí.
- Parte de los pacientes que pudieron ser incluidos en el estudio, se encontraban con complicaciones tanto sistémicas como oculares por lo que no accedieron a formar parte de la investigación, ya que expresaban temor de agregar más molestias o temían de la interacción de los exámenes a realizar con sus procedimientos actuales

relacionados a la quimioterapia. Por otro lado, pacientes que accedieron al inicio a formar parte del estudio, no pudieron continuar con la segunda ronda de exámenes ya que posterior a la quimioterapia debieron ser internados en la UCI, donde además no se obtuvo mayor información acerca del estado de éstos.

- Dada la heterogeneidad de la muestra, las conclusiones del estudio no pueden generalizarse, sino que cada paciente constituye un caso de análisis por sí solo.

En base a nuestros resultados, se espera que éstos sirvan de base para posteriores estudios en los cuales se debe considerar tener los datos basales de los pacientes, tomar muestras pre y post ciclos quimioterápicos y además dar seguimiento a los pacientes de por lo menos 3 meses para lograr obtener datos tanto a corto plazo (posterior a un ciclo aplicado) y a largo plazo. Con esto, se podría tener datos concretos sobre las variaciones tanto de la película lagrimal en su calidad y cantidad y las repercusiones generadas en la agudeza visual.

9. CAPÍTULO VII. CONCLUSIONES

9. CAPÍTULO VII. CONCLUSIONES

La evaluación oftalmológica de los pacientes con CCR tratados con 5 FU, corresponde a un aspecto poco estudiado dada la escasa evidencia científica encontrada sobre aspectos como la calidad, cantidad lagrimal y agudeza visual, y más aún en Chile donde a pesar de que la prevalencia de la enfermedad ha ido en aumento, no se ha generado evidencia científica que avale la creación de protocolos de evaluación visual periódica, por lo que nuestra investigación podría considerarse una aproximación de lo anteriormente expuesto.

A partir de los resultados obtenidos en nuestro estudio, podemos concluir que la pregunta de investigación fue resuelta, ya que encontramos alteraciones en cada uno de los pacientes en al menos uno de los tópicos estudiados luego de la aplicación de un protocolo quimioterápico, aún cuando no es posible concluir a modo general sobre los datos obtenidos. Debido a que no pueden ser agrupados, sería ideal realizarlo con una muestra más homogénea y representativa, a modo de obtener conclusiones específicas dada la alta toxicidad que produce a nivel ocular el fármaco en estudio.

Respecto a los aspectos oculares estudiados, la sintomatología y la película lagrimal fueron los más afectados por la administración del fármaco 5 FU, lo cual se correlaciona con la revisión bibliográfica realizada, pero que lamentablemente ninguno de estos estudios habla sobre la afectación ocular inmediata presentada post la aplicación de un ciclo quimioterápico, cuya sintomatología fue referida por una gran cantidad de pacientes entrevistados en este estudio, lo que genera un grado de preocupación y disminuye la calidad visual de ellos. Debido a estos argumentos expuestos esperamos que nuestro estudio sirva como base para nuevas investigaciones y posterior a éstas, la implementación

de un protocolo de seguimiento de la función visual de los pacientes con CCR, con el objetivo de mejorar su calidad visual y en consecuencia su calidad de vida.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. International agency for Research on cancer. World Health Organization. Data visualization. 2018. https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/09/pr263_E.pdf. Accessed November 28,2018.
2. Institute of HealthMetrics and evaluation. Global Burden of Disease Compare. Data visualization. 2013. <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>. Accessed October 21, 2018.
3. Departamento de Estadística e Información en Salud. Ministerio de Salud de Chile. Tasa de Tumores Malignos según Sexo, Chile 1997-2013. 2013. <http://www.deis.cl/series-y-graficos-de-mortalidad/>.
4. Jiménez Torres N.V., Pérez Ruixo J.J.,Medina Hernández C.A, Llopis García M. C., Estado actual de la individualización posológica en quimioterapia antineoplásica.
5. Mondaca S., Villalón C., Leal J., Zúñiga A., Bellolio F., Padilla O. et. al. (2016). Beneficios de la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de colon: cohorte retrospectiva de un hospital clínico universitario. Rev Med Chile 2016;144: 145-151.
6. Ministerio de Salud de Chile. Guía Clínica AUGE Cáncer colorectal en personas de 15 años y más. Santiago. 2013.
7. Ministerio de Salud de Chile. Estrategia Nacional del Cáncer.Santiago: Ministerio de Salud de Chile. Octubre 2016
8. Macarulla T., Élez E.,Capdevila J., Tabernero J. Comprender el cáncer de colon y recto.Editorial AMAT, 2011:83-89.
9. Illaán A.,Aires J., Quintana L.Larga supervivencia en paciente con carcinoma colorrectal metastásico:¿Realidad o utopía?.REED.2017; 109 (9): 667-668
10. American CancerSociety. Tipos comunes de tratamiento para el cáncer: American cáncer society, Recopilado 10 Octubre 2018, Disponible en:

<https://www.cancer.org/es/tratamiento/como-comprender-su-diagnostico/despues-del-diagnostico/tratamientos-comunes-contr-el-cancer.html>

11. Organización Mundial de la Salud. Diagnóstico y tratamiento. OMS Control del cáncer - aplicación de los conocimientos. Recopilado 21 octubre 2018, Disponible en: http://www.who.int/cancer/publications/cancer_control_diagnosis/es/
12. Wilkes G., Barto-Burke M, Oncology Nursing Drug Handbook. United State of America. 2010; 187.
13. Lemaitre F., Goirand F, Launay M., Chatelut E., Boyer J-C, Evrard A., et al. Suivi thérapeutique pharmacologique du 5-fluorouracile: mise au point et recommandations du groupe STP-PT de la SFPT et du GPCO-Unicancer. Bull Cancer 2018; 105: 790-803.
14. Imperia PS, Hillard LM, Lass JH. Ocular complications of systemic cancer chemotherapy. *Surv Ophthalmol* 1989;34:209-230.
15. Eiseman AS, Flanagan JC, Brooks AB, Mitchell EP, Pemberton CH. Ocular surface, ocular adnexial, and lacrimal complications associated with the use of systemic 5-fluorouracil. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2003; 19(3): 216-24.
16. Organización Mundial de la Salud. Concepto del cáncer. Recopilado 30 noviembre 2018, Disponible en: <https://www.who.int/topics/cancer/es/>
17. Schottenfeld and Fraumeni, Cancer Epidemiology and prevention. 4th Ed. Oxford University Press, United States of America. 2013; 9.
18. Fundación ECO. Generalidades en oncología. Madrid, España: Fundación ECO; 2014.
19. Carlos A. González Svatetz et al. Nutrición y Cáncer. Primera ed. España: Médica Panamericana; 2016.
20. Ministerio de salud. Documento técnico. Carga de enfermedad en el Marco de la Implementación de los Pilotos de Aseguramiento Universal en Salud. Perú. 2009

21. Ministerio de salud de Chile. Departamento de Estadística e Información en Salud. Ministerio de Salud de Chile. Defunciones, mortalidad observada y ajustada por tumores. Chile 2000-2013. 2013.
22. Instituto Nacional del Cáncer ¿que es el cáncer?: Instituto Nacional del Cáncer .Recopilado el 13 Octubre 2018, Disponible en : <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>.
23. Instituto Nacional del Cáncer. El cáncer según su ubicación en el cuerpo: Instituto Nacional del Cáncer. Recopilado el 13 Octubre 2018, Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/por-partes-cuerpo>.
24. Eguino Villegas A.,Fernández Crespo, A.I.,Fernández Sanchez B.,García Alvarez G.,Pascual Fernández C. Cáncer colorrectal una guía práctica. Asociación española contra el cáncer.
25. Organización Mundial de la Salud. Diagnóstico y tratamiento. OMS Control del cáncer - aplicación de los conocimientos. Recopilado 21 octubre 2018, Disponible en: http://www.who.int/cancer/publications/cancer_control_diagnosis/es/
26. Vega M., Juan A., García A., López J., López C., LópezA., Rivera F., Ramos J.(2004). Aspectos psicológicos de la toxicidad de la quimioterapia. *Psicooncología*.1;(1-3); 137-150.
27. American Cancer Society. Tipos comunes de tratamiento para el cáncer: American cancer society. Recopilado el 30 Noviembre 2018. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/como-comprender-su-diagnostico/despues-del-diagnostico/tratamientos-comunes-contr-el-cancer.html>.
28. American cancer Society. Tratamiento del cáncer: American cancer society Recopilado 27 Octubre 2018, Disponible en :<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/quimioterapia#1>

29. Goldman A. Manual de enfermería oncológica. 1 th. ed. Buenos Aires: Instituto nacional del cáncer, 2014.
30. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2005;352:476-87.
31. Álvarez P., Marcha J., Boulaiz H., Carrillo E., Vélez C., Rodríguez-Serrano F., Melguizo C., Prados J., Madeddu R., Aranega A. 5-Fluorouracil derivatives: a patent review.
32. Velásquez J, Mauricio D., Pinilla A., Rodríguez C., Bruges R. (2015). Encefalopatía inducida por 5-fluorouracilo Un mismo agente, dos entidades diferentes. *Acta Medica Colombiana*, 40(4), 345-348.
33. Diasio, R.B. & Harris, B.E. *Clin-Pharmacokinetics* (1989) 16: 215. Recopilado 04 de Noviembre 2018, Disponible en: <https://doi.org/10.2165/00003088-198916040-00002>.
34. Dufrechou L., Piñeyro M. I., Macedo N.A. 5 Fluorouracilo una actualización. *Act Terap Dermatol* 2013; 36: 92.
35. Schaaf LJ, Dobbs BR, Edwards IR, Perrier DG. Nonlinear pharmacokinetic characteristics of 5-Fluorouracil (5-FU) in colorectal cancer patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1987;32 (4): 411-8.
36. Marques RP, Duarte GS, Sterantino C, Pais HL, Quintela A, Martins AP, et al. Triplet (FOLFOXIRI) versus doublet (FOLFOX or FOLFIRI) backbone chemotherapy as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;118:54-62.
37. Afekhide E., Caroline E. Toxicidad ocular de la quimioterapia sistémica anticancerosa. *Pharmacy Practice* 2006; 4(2): 55-59
38. Meulendijks D, Henricks LM, Jacobs BAW, Aliev A, Deenen MJ, de Vries N, et al. Pretreatment serum uracil concentration as a predictor of severe and fatal fluoropyrimidine-associated toxicity. *Br J Cancer* 2017;116 (11): 1415-24.

39. Luján J.,García de Burgos F. , Jordán A. , García M. , Reyes F. , D Espinosa M. Angina en relación con 5-fluorouracilo.Rev Esp Cardiol. 2002;55:764- Vol. 55 Núm.07.
40. Centro colaborador de la administración nacional de medicamentos, alimentos y tecnología médica- ANMAT-Argentina.5 Fluorouracilo. Recopilado 04 Noviembre 2018, Disponible en :<http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/f035.htm#>.
41. Tsalic M, Bar-Sela G, Beny A, Visel B, Haim N. Severe toxicity related to the 5-fluorouracil/leucovorin combination (the mayo clinic regimen): a prospective study in colorectal cancer patients. *Am J Clin Oncol* 2003; 26 (1): 103-6
42. Meulendijks D, Henricks LM, Sonke GS, Deenen MJ, Froehlich TK, Amstuts U, et al. Clinical Relevance of DPYD variants c.1679T>G, c.1236G> A/HapB3, and c.1601G>A as predictors of severe fluoropyrimidine-associated toxicity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2015;16 (16): 1639-50.
43. Bixenman WW, Nicholls JW, Warwick OH. Oculomotor disturbances associated with 5-fluorouracil chemotherapy. *Am J Ophthalmol* 1968; 83:604-8
44. Sánchez-Muñoz, A., Sabag, R.H., Díaz, L.R. Isquemia miocárdica por 5-fluoruracilo y capecitabina: una toxicidad poco frecuente pero potencialmente grave. *Revista Oncologica* (2003) 5: 419. Recopilado 04 Noviembre 2018, Disponible en: <https://doi.org/10.1007/BF02711473>.
45. Jiménez Torres V.,Vila Jato J.L.(2007) discurso sobre Bases posológicas en oncología. Instituto de España real academia nacional de farmacia. Madrid, España.
46. Banchemo, P., Saldombide L., Uso de quimioterapia en la insuficiencia renal. *Revista Médica del Uruguay*, 2004:20(2), 145-149.
47. Twelves C, Wong A., Nowacki MP, Abt M, Burris H, Carrato A, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352 (26): 2696-704.

48. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III cancer colon. *J Clin Oncol* 2011; 29 (11): 1465-71.
49. Esquemas terapéuticos en oncología clínica. Asociación argentina de oncología clínica. Recopilado el 8 noviembre 2018, disponible en : http://institucional.pami.org.ar/files/Esquemas_terapeuticos_oncologia.pdf
50. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet* 1995;345 (8955): 939-44.
51. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thomé SD, Alberts SR, Haller DG, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 2004;22 (10): 1797-806.
52. Revista Biomédica Revisada Por Pares. Cancer colorrectal. Recopilado el 04 de Octubre de 2018, Disponible en :<https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Reuniones/medicina/2005/1/2531>
53. al-Tweigeri T., Nabholtz JM., Mackey JR., Ocular Toxicity and Cancer Chemotherapy (1996)
54. Loprinzi CI, Love RR, Garrity JA, Ames MM. Cyclophosphamide, metotrexate and 5-Fluorouracil (CMF)-induced ocular toxicity cancer invest 1990;8(5): 459-65
55. Hammersley J, Luce IK, Florent TR. Excessive lacrimation from fluorouracil treatment. *JAMA* 1973; 225:747-8.
56. Horio T, Murai T, Ikai K. Photosensitivity due to a fluorouracil derivative. *Arch Dermatol* 1978; 114: 1498- 1500.
57. Straus DJ, Mausolf FA, Ellerby RA. Cicatricial ectropion secondary to 5-fluorouracil therapy. *Med Pediatr Oncol* 1997;3:15-9.
58. Sciff SR, Shorr N, Adams T. Surgical treatment of punctal canalicular fibrosis from 5-fluorouracil therapy. *Cancer* 1985;56: 2148-9.

59. Fraunfelder FT, Meyer SM. Ocular toxicity of antineoplastic agents. *Am Acad Ophthalmol* 1983;90:1-3.
60. Guilot B, Bessis D, Dereureo. Mucocutaneous side effects of antineoplastic agents. *Recenti Prog Med* 2001;95 (10): 476-81.
61. Sato Y, Ivlorita M, Takahashi H-0. Combined surgery, radiotherapy, and regional chemotherapy in carcinoma of the paranasal sinuses. *Cancer* 1970; 25:571-9.
62. Bonafonte S., Bonafonte E. Esquemas clínico-visuales en oftamología. 3th. ed. Barcelona, España. Elsevier; 2006.
63. Garcia-Feijoo J., Pablo-Julvez L. *Manual de oftamología*. 1th. ed. Barcelona, España. Elsevier; 2012
64. Rosaralis Santiesteban Freixas et al *Oftalmología pediátrica*. Ed. Ciencias médicas; 2010.
65. Anatomía del ojo: partes del ojo. Recopilado 30 Noviembre 2018. Disponible en: <https://www.allaboutvision.com/es/recursos/anatomia-del-ojo.htm>.
66. Kaufman P, Alm A. Adler Fisiología del ojo. Décima ed. Kaufman P, Alm A, editors. Madrid: Elsevier; 2014.
67. Sepúlveda G., Ibáñez S. *Manual de oftalmología*. 1th. Ed. Mediterraneo, Chile; 2017.
68. Riordan-Eva P., Cunningham Emmett T. *Vaughan & Asbury's General Ophthalmology*. 18th. ed. D.F, México. MCGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A; 2012.
69. Perea García José. Estrabismos. Artes Gráficas Toledo. 2008; Cap 1.
70. Murube J. Simposio. Ojo seco. Ecuador: Cib visión; 1999.
71. Variación de la cantidad y calidad de la película lagrimal antes y después de la jornada laboral en trabajadores de la industria de maderas. Recopilado 04 de Noviembre de 2018. Disponible en <http://repositorio.pucesa.edu.ec/bitstream/123456789/346/1/75047.pdf>

72. Kantor A. Actualización clínica en ojo seco para el médico no oftalmólogo. Revista médica. Clínica Condes, 21 (6), 833-890, de sep. 2010
73. Caviedes S., Collado J., Gómez A. Oftalmología II. Cantabria: Datagrafic s.a 1991
74. Argento C. Oftalmología general: Introducción para el especialista. 1th. ed. Corpus; 2008.
75. Kanski J. Oftalmología clínica. 7th. ed. Barcelona, España. Elsevier; 2012.
76. Garg A. Ojo seco y otros trastornos de la superficie ocular. Fisiopatología de la película lagrimal. Recopilado 04 de Noviembre de 2018. Disponible en: <http://media.axon.es/pdf/66773.pdf>.
77. Lagrimeo o epífora. Recopilado 30 de Noviembre del 2018, Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/lagrimeo-epifora/>
78. Kantor A. Actualización clínica en ojo seco para el médico no oftalmólogo. Rev. Med. Clin Condes 2010; 21(6) 883-890.
79. Richard L. Drake, A. Wayne Vogl, Adam W. M. Mitchell. Gray anatomía para estudiantes. 3th. ed. Barcelona, España; 2015.
80. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye Work Shop (2007). Ocul Surf. 2007;5:108-152
81. Cho P, Yap M. Schirmer test I. A review. Optom Vis Sci. 1993;70:152-156.
82. Khanal S, Tomlinson A, McFadyen A, Diaper C, Ramaesh K. Dry eye diagnosis. Khanal S, Tomlinson A, McFadyen A, Diaper C, Ramaesh K. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008;49:1407-1414.
83. Yokoi N, Komuro A. Non-invasive methods of assessing the tear film. Exp Eye Res. 2004;78:399-407.
84. Hanson J, Fikertscher R, Roseburg B. Schirmer test of lacrimation. Its clinical importance. Arch Otolaryngol. 1975;101:293-295.

85. Xu KP, Yagi Y, Toda I, Tsubota K. TearfunctionIndex: a new measure of dryeye. Arch Ophthalmol. 1995;113:84-88
86. Serin D, Karsloglu S, Kyan A, Alagoz G. A simple approach to the repeatability of the schirmer test without anesthesia: eyes open or closed? Cornea. 2007;26:903-906.
87. Jordan A, Baum J. Basic tear flow. Does it exist? Ophthalmology 1980; 87: 920-930.
88. Lemp M.A, Marquardt R. The dry eye: A comprehensive guide(1994). Berlin: Springer-Verlag; 1994; 2: 133-182
89. Timothy J. Martin, James J. Corbett. Neurooftalmologia. los requisitos en oftamologia. 1th. ed. Madrid, España. Ediciones Harcourt, S.A; 2001.
90. López JS, García L, Smaranda A, Martínez J. Estudio comparativo de But y Schirmer en relación con la etiología y la gravedad del ojo seco Arch Soc Esp Oftalmol. 2005; 80 (5): 289-95
91. Herranz R., Vencilla G. Manual de optometria. 1th. ed. Argentina. Editorial Médica Panamericana; 2011.
92. Walker PM, Lane KJ, Abelson MB. Diurnal variation of visual function and the signs and symptoms of dryeye. Cornea. 2010;29:607-612.

11. ANEXOS.

Anexo I: Autorización comité de ética Hospital Naval Almirante Nef.

Armada de Chile
Hospital Naval "Almirante Nef"
Comité Ético Científico

ACTA DE EVALUACIÓN

Nombre del Estudio: "EVALUACIÓN DE LA CANTIDAD Y CALIDAD DE LA PELÍCULA LAGRIMAL Y LA AGUDEZA VISUAL EN PACIENTES TRATADOS CON 5 FLUOROURACILO, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL NAVAL ALMIRANTE NEF, DE VIÑA DEL MAR."

Investigador Principal: Srta. Ángela Fuenzalida Córdova
Srta. Danna Leighon Zamorano
Srta. Andrea Navarrete Martínez
Srta. Noemí Paz Herrera
Alumnas Tecnología Médica mención Oftalmología y Contactología, Universidad Católica de Valparaíso.

En Viña del Mar, con fecha 13 de noviembre de 2018. El Comité Ético Científico del Hospital Naval "Almirante Nef", con asistencia de sus miembros permanentes, que han declarado no tener conflicto de interés con este estudio:

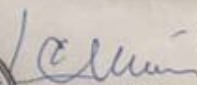
Presidente Suplente	Dr. Leonardo CAIMI Genoni	Cirujano
Secretaria	Srta. Ma. Fernanda González C.	Secretaria
Integrante permanente	Dr. Miguel GUTIERREZ Torres	Reumatólogo
Integrante permanente	Dra. Carla SALVO Porras	Hematóloga
Integrante permanente	Dr. Jorge VEGA Stieb	Internista
Integrante permanente	Sr. Daniel BIRKE León	Laboratorista Dental
Integrante permanente	Sr. Ignacio MUÑOZ Montoya	Abogado


Han revisado los documentos del estudio en referencia y además, de conocer los antecedentes presentados por el Revisor, Dra. Carla Salvo Porras, declaran que:

1. El diseño se ajusta a las normas de Investigación en Seres Humanos.
2. La razón costo/ beneficio fue estimada aceptable.
3. El formulario de consentimiento informado cumple con los requisitos exigidos.
4. Se garantiza contar con el financiamiento para la investigación.

En consecuencia, el Comité Ético Científico de Hospital Naval "Almirante Nef", ha considerado que el estudio clínico no presenta reparos éticos; y se aprueba a por unanimidad de sus miembros, se procede a la firma y timbre de parte del Presidente o representante de este Comité.

Dicho estudio se realizará en el Servicio de Oftalmología, bajo la responsabilidad de la Srta. Norma Fuentes León, Tecnólogo Médico de Oftalmología del Hospital Naval Almirante Nef.


LEONARDO CAIMI GENONI
PRESIDENTE SUPLENTE
COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO
HOSPITAL NAVAL ALMIRANTE NEF



DISTRIBUCIÓN
1. Investigador Principal
2. Archivo Comité Ético Científico

Anexo II: Consentimiento Informado (C.I.): Participación de Exámen Clínico Oftalmológico.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Usted ha sido invitado a participar a en el estudio: “**Evaluación de la cantidad y calidad de la Película Lagrimal y la Agudeza Visual en pacientes con cáncer colorrectal tratados con 5 fluorouracilo, en el Servicio de Oncología del Hospital Naval Almirante Nef, Viña del Mar**”,.

Antes de que usted decida tomar parte en este trabajo de **investigación**, es importante que lea detenidamente este documento. El investigador discutirá con usted el contenido de este informe y le explicará todos aquellos puntos en los que tenga dudas. Si después de haber leído y entendido toda la información usted decide participar en este estudio, deberá firmar este consentimiento en el lugar indicado y devolverlo al investigador.

1. Este estudio se realiza en el Hospital Naval Almirante Nef, para definir si hay alguna alteración lagrimal y en la Agudeza Visual por la exposición al **5 fluorouracilo** durante su Quimioterapia en el Servicio de Oncología.

2. ¿En qué consiste el estudio?

El estudio consiste en realizar dos exámenes para evaluar la lágrima y un examen que consiste en medir la Agudeza Visual (capacidad de distinguir imágenes a una determinada distancia) en el servicio de Oncología del Hospital Naval Almirante Nef.

El **test de Schirmer** sirve para evaluar la cantidad de lágrima excretada por la vía lagrimal en un periodo de tiempo determinado. Se apoyara en el párpado inferior un

papel filtro delgado absorbente por unos 5 minutos. Se le pedirá que mantenga los ojos suavemente cerrados, aunque puede parpadear si así lo desea.

El **test de BUT** sirve para evaluar la calidad que posee su lágrima, con el fin de detectar alguna alteración en la estabilidad de esta en la superficie ocular. Para su realización se instalará en la superficie ocular una tira impregnada de colorante (fluoresceína) previamente humectada con lágrima artificial. Ambas gotas son totalmente inofensivas y serán eliminadas de manera natural a través de la lágrima. Luego se posicionará frente a un equipo (lámpara de hendidura) que proyecta una luz sobre su ojo durante un par de minutos. El procedimiento es completamente indoloro ya que el único contacto se realizará de manera directa con su ojo es la instilación del colorante que será un par de segundos.

El **test de Snellen**, se utiliza para evaluar la calidad visual que posee el paciente en cuanto a la discriminación de una letra u imagen.

Para su realización se posicionará al paciente frente a una cartilla de letras y se le preguntara qué es lo que observa. El procedimiento no es invasivo para el paciente.

3. ¿Cuál es el propósito del estudio?

El propósito del estudio es definir si existen alteraciones lagrimales y en la agudeza visual en los pacientes en Quimioterapia con **5 fluorouracilo**.

4. ¿Por qué he sido elegido?

Usted ha sido elegido para participar de este estudio por que cumple con los requisitos de inclusión de esta investigación, siendo parte de los pacientes del servicio de oncología Hospital Naval Almirante Nef.

5. ¿Existen riesgos o efectos secundarios conocidos para estos procedimientos?

No existen efectos secundarios en la totalidad de procedimientos que se realizarán correspondientes a: Test de Schirmer, Test de BUT y Test de Snellen.

¿Estoy obligado a participar?

NO, usted es libre de decidir si quiere participar o no. Si usted se compromete a participar se le pedirá que firme un formulario de consentimiento. Usted tiene el derecho de retirarse del estudio en cualquier momento. Esto no afectará en nada su tratamiento en el Servicio de Oncología.

6. ¿Cuáles son las ventajas de participar en este estudio?

Ud. actuará de forma altruista al colaborar con la realización de una investigación que surgió ante la motivación de generar conocimiento clínico- científico respecto a la influencia del **5 fluorouracilo** usado en la Quimioterapia, en el film lagrimal y en la Agudeza Visual. Clínicamente usted no obtendrá ningún beneficio, sin embargo, la realización de este estudio, eventualmente, podría generar beneficios a terceros.

7. ¿Dónde y quién almacenará la información?

Como paciente, usted queda resguardado bajo la Ley 20.584 “Regula los derechos y deberes que tienen las personas en relación con acciones vinculadas a su atención en salud”, Ley 20.120 “Sobre la investigación científica en el ser humano, su genoma y prohíbe la clonación humana” y, por último, la Ley 19.628 “Ley sobre la protección de la vida privada”. Los resultados del estudio serán analizados de acuerdo a las distintas evaluaciones. La información será almacenada por el investigador responsable y puesta fuera de alcance de terceros y nadie, salvo los investigadores tendrá acceso a consultarla. La información científica que se consiga, de ser expuesta, no incluirá información sobre su identidad.

8. ¿Qué pasará con los resultados de este estudio?

Los resultados obtenidos aportarán en los análisis estadísticos que se deben llevar a cabo para generar conclusiones respecto de la tesis **“Evaluación de la cantidad y calidad de la Película Lagrimal y la Agudeza Visual en pacientes con Cáncer Colorrectal tratados con 5 fluorouracilo, en el Servicio de Oncología del Hospital Naval Almirante Nef, Viña del Mar”**, y así, poder generar aportes desde el punto de vista oftalmológico para el posible beneficio de los pacientes expuestos a quimioterapia. Cabe destacar que usted podrá acceder a los resultados cuando lo estime pertinente.

9. Su derecho de retirarse:

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria. Usted es libre de negarse a entrar o retirarse en cualquier momento sin tener que dar una razón. Toda la información relativa a su historial médico será tratada estrictamente confidencial y utilizada sólo con fines científicos, acorde con las disposiciones vigentes.

10. ¿A quién puedo contactar para mayor información?

Si usted tiene alguna pregunta relacionada con este estudio puede solicitar más información a los investigadores responsables del proyecto.

NOMBRE: TECNÓLOGO MÉDICO **NORMA FUENTES LEÓN**

MAIL: nfuentes@sanidadnaval.cl

FONO: 322573137

NOMBRE: TECNÓLOGO MÉDICO **ALEJANDRO DÍAZ SAGARDÍA**

MAIL: adiazs@sanidadnaval.cl

FONO: 322573137

Investigadores principales, Estudiantes de 5° año de la carrera de Tecnología Médica con mención en Oftalmología y Contactología de la Pontificia Universidad Católica de Valparaíso

NOMBRE: ANGELA FUENZALIDA CORDOVA

RUT: 18.968.668-4

MAIL: tesis2018tmo@gmail.com

FONO: 94915 0716

NOMBRE: DANNAE LEIGHTON ZAMORANO

RUT: 19.192.293-K

MAIL: tesis2018tmo@gmail.com

FONO: 942340941

NOMBRE: ANDREA NAVARRETE MARTINEZ

RUT: 17.355.921-6

MAIL: tesis2018tmo@gmail.com

FONO: 962022739

NOMBRE: NOEMI PAZ HERRERA

RUT: 18.582.451-9

MAIL: tesis2018tmo@gmail.com

FONO: 999992567

Queremos aprovechar esta oportunidad para darle las gracias por considerar participar en este estudio. Si considera que no existen dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si lo desea, firmar el Formulario de Consentimiento Informado anexo al documento.

Recuerde que al firmar este consentimiento, usted establece estar en conocimiento de los pormenores de dicha investigación y acepta los puntos previamente establecidos para participar en este estudio.

Su participación es de carácter **VOLUNTARIO Y NO REMUNERADO**.

No es necesario que tome la decisión en este momento, si lo desea puede retirar este documento, analizarlo detalladamente, clarificar sus dudas, responderlo cuando lo estime conveniente y realizar las preguntas previas que aclaren sus eventuales dudas. Usted es libre de retirarse en el curso del estudio, dando aviso al investigador para no interferir con los resultados del mismo, sin que esto implique ningún perjuicio para usted o para su relación con su equipo de trabajo.

En las siguientes líneas punteadas Ud. podrá manifestar por escrito, si lo desea, preguntas o dudas:

.....
.....
.....
.....

CONSENTIMIENTO INFORMADO

1. Confirmando que he leído y entendido el informativo sobre los estudios antes citados y he tenido la oportunidad de hacer preguntas las que han sido respondidas con total claridad.
2. Confirmando que me han dado tiempo suficiente para decidir si quiero o no participar en los estudios.
3. Yo entiendo que mi participación es voluntaria y que me puedo retirar en cualquier momento y sin ninguna razón. De ser así mi atención médica en la institución no se verá afectada.
4. Estoy de acuerdo en participar en el estudio.

Certifico ser mayor de edad y tener la capacidad legal para consentir.

Declaro haber leído detenidamente y comprendido este consentimiento. El investigador me ha explicado y he entendido claramente en qué consiste el estudio y mi participación en él. Tuve la posibilidad de aclarar todas mis dudas, tomando mi decisión libremente y sin ningún tipo de presiones.

Mi firma en este documento certifica mi deseo de participar en el estudio.

Nombre.....

RUT:.....Firma:.....

Fecha:.....

Representante legal.

Nombre.....

RUT:.....Firma:.....

Fecha:.....

Coinvestigador

He discutido el contenido de este consentimiento con el participante. Le he explicado los riesgos y beneficios potenciales del estudio y se han clarificado todas sus inquietudes.

Nombre:.....

RUT:.....Firma:.....

Fecha:.....

Investigador Responsable

Nombre:.....

RUT:.....Firma.....

Fecha:.....

Anexo III: Formato de Anamnesis realizada al paciente.

Nombre completo:
Fecha de nacimiento:
Edad:
Rut:
Teléfono:
Género:
Antecedentes mórbidos: DM() HTA()
Tipo de cáncer/etapa:
Cantidad de ciclos con quimioterapia:
Medicamentos:
Uso de lágrimas artificiales:
Patologías oculares:
Cirugías oculares (año):
Uso de lentes/Lentes de contacto:
Sintomatología:

Anexo IV: Encuesta para pacientes con tratamiento quimioterápico.

ENCUESTA SOBRE PROBLEMAS OCULARES

La siguiente encuesta tiene como fin registrar la sintomatología ocular presentada durante los últimos días.

1) Enrojecimiento ocular

- No presenta
- Pocas veces
- A veces, pero no le molesta
- Frecuentemente, le molesta pero no interfiere con sus actividades
- Frecuentemente, le molesta e interfiere en sus actividades.

2) Sensación de arenilla

- No presenta
- Pocas veces
- A veces, pero no le molesta
- Frecuentemente, le molesta pero no interfiere con sus actividades
- Frecuentemente, le molesta e interfiere en sus actividades.

3) Dolor agudo (pinchazo en los ojos)

- No presenta
- Pocas veces
- A veces, pero no le molesta
- Frecuentemente, le molesta pero no interfiere con sus actividades
- Frecuentemente, le molesta e interfiere en sus actividades.

4) Ojos llorosos

- No presenta
- Pocas veces
- A veces, pero no le molesta
- Frecuentemente, le molesta pero no interfiere con sus actividades
- Frecuentemente, le molesta e interfiere en sus actividades.

5) Sensibilidad a la luz (fotofobia)

- No presenta
- Pocas veces
- A veces, pero no le molesta
- Frecuentemente, le molesta pero no interfiere con sus actividades
- Frecuentemente, le molesta e interfiere en sus actividades.

6) Visión borrosa transitoria que mejora con el parpadeo

- No presenta
- Pocas veces
- A veces, pero no le molesta
- Frecuentemente, le molesta pero no interfiere con sus actividades
- Frecuentemente, le molesta e interfiere en sus actividades.

7) Cansancio de ojos o parpados

- No presenta
- Pocas veces
- A veces, pero no le molesta
- Frecuentemente, le molesta pero no interfiere con sus actividades
- Frecuentemente, le molesta e interfiere en sus actividades.

8) Sensación de pesadez ocular o palpebral

- No presenta
- Pocas veces
- A veces, pero no le molesta
- Frecuentemente, le molesta pero no interfiere con sus actividades
- Frecuentemente, le molesta e interfiere en sus actividades.

Anexo V: Encuesta Donate.

Enrojecimiento ocular.	
Borde de párpados inflamados	
Escamas o costras en los párpados	
Ojos pegados al levantarse	
Secreciones (legañas)	
Sequedad de ojo	
Sensación de arenilla	
Sensación de cuerpo extraño	
Ardor / Quemazón	
Picor	
Malestar de ojos	
Dolor agudo (pinchazos en los ojos)	
Ojos llorosos	
Lagrimeo	

Sensibilidad a la luz (fotofobia)	
Visión borrosa transitoria que mejora con parpadeo	
Cansancio de ojos o parpados	
Sensación de pesadez ocular o palpebral	

Anexo VI: Tabla de las dosis de quimioterapia por paciente.

Paciente	Droga	Dosis (mg)	Suero	Volumen (ml)	Servicio	Bajada
Paciente 1	Oxaliplatino	1556	SG 5%	250	Oncología	Hospira
	Leucovorina	730	SG 5%	500	Oncología	Venotek
	5 FU	730	Jeringa	jeringa	Oncología	Jeringa
	5 FU	2180	SF 0.9%	500	Oncología	Hospira
Paciente 2	Oxaliplatino	150	SG 5%	250	Oncología	Hospira
	Leucovorina	720	SG 5%	500	Oncología	Venotek
	5 FU	720	Jeringa	jeringa	Oncología	Jeringa
	5 FU	2160	SF 0.9%	500	Oncología	Hospira
Paciente 3	Avastin	500	SF 0.9%	100	Oncología	Venotek
	Oxaliplatino	150	SG 5%	250	Oncología	Hospira
	Leucovorina	720	SG 5%	500	Oncología	Venotek
	5 FU	720	Jeringa	jeringa	Oncología	Jeringa
	5 FU	2160	SF 0.9%	500	Oncología	Hospira
	5 FU	2160	SF 0.9%	500	Oncología	Hospira
Paciente 4	Avastin	300	SF 0.9%	100	Oncología	Venotek
	Irinotecan	275	SG 5%	500	Oncología	Hospira
	5 FU	610	Jeringa	Jeringa	Oncología	Jeringa
	Leucovorina	610	SG 5%	500	Oncología	Venotek
	5 FU	1825	SF 0.9%	500	Oncología	Hospira
Paciente 5	Irinotecan	370	SG 5%	500	Oncología	Hospira
	Leucovorina	800	SG 5%	500	Oncología	Venotek
	5 FU	800	Jeringa	Jeringa	Oncología	Jeringa
	5 FU	2400	SF 0.9%	500	Oncología	Hospira

	Avastin	500	SF 0.9%	100	Oncología	Venotek
Paciente 6	Vectibix	350	SF 0.9%	100	Oncología	ON 70
	Oxaliplatino	150	SG 5%	250	Oncología	Hospira
	Leucovorina	720	SG 5%	500	Oncología	Venotek
	5 FU	720	Jeringa	Jeringa	Oncología	Jeringa
	5 FU	2160	SF 0.9%	500	Oncología	Hospira
Paciente 7	Avastin	400	SF 0.9%	100	Oncología	Venotek
	Irinotecan	280	SG 5%	500	Oncología	Hospira
	Leucovorina	620	SG 5%	500	Oncología	Venotek
	5 FU	620	Jeringa	Jeringa	Oncología	Jeringa
	5 FU	1850	SF 0.9%	500	Oncología	Hospira