



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA EN MÉXICO, I.A.P.  
HOSPITAL "DR. LUIS SÁNCHEZ BULNES"

**Efectos adversos de la quimioterapia tópica con 5-fluorouracilo en  
neoplasias escamosas de superficie ocular**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL  
TÍTULO DE ESPECIALISTA  
EN:

**CIRUJANO OFTALMÓLOGO**

**PRESENTA:**

Dr. ABRAHAM SARABIA JAUREGUI

**ASESOR DE TESIS**

DRA. NALLELY RAMOS BETANCOURT



CIUDAD UNIVERSITARIA CD. MX. 2023



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **AGRADECIMIENTOS**

Mis padres son parte fundamental de mi historia, se encuentran detrás de cada éxito, de cada logro, de cada sueño. Gracias a sus esfuerzos y sacrificios he conquistado mis metas y me he convertido en la persona que soy hoy. Por todo esto y más estoy eternamente agradecido.

Quiero agradecer el apoyo que mis hermanos me han dado, desde pequeños hemos caminado juntos y aunque el camino no ha sido fácil, nuestra unión ha funcionado como soporte para que haya podido salir adelante.

A mis entrañables amigos de la carrera y de la especialidad, doy gracias el tiempo que pudimos compartir creciendo juntos como personas y profesionistas. Recorrer este camino fue toda una aventura gracias a ustedes, gracias por el cariño que me han dado, sin lugar a duda no hubiera sido lo mismo sin ustedes.

Finalmente me gustaría agradecer a mi amiga, a mi maestra y asesora de tesis, Nalle, desde el inicio en mi camino en la oftalmología me cobijaste, me enseñaste, me guiaste y me apoyaste en todo para que lograra mi sueño de convertirme en especialista, siempre viste por mi y por eso te digo gracias.

## ÍNDICE GENERAL

<b>Abreviaturas</b> .....	5
<b>Presentación</b> .....	6
<b>1. Introducción</b> .....	7-9
1.1. Neoplasias escamosas de la superficie ocular.....	7
1.2. Epidemiología.....	7
1.3. Tratamiento.....	7-8
1.4. 5-Fluorouracilo como monoterapia tópica y sus efectos adversos....	9-9
<b>2. Protocolo de Investigación</b> .....	10-11
2.1. Justificación.....	10
2.2. Planteamiento del problema.....	10
2.3. Pregunta de Investigación.....	10
2.4. Objetivos.....	10-11
2.4.1. General.....	10
2.4.2. Específicos.....	11
2.5. Hipótesis.....	11
2.5.1. General.....	11
2.5.2. Específicos.....	11
<b>3. Metodología</b> .....	12-18
3.1. Diseño del estudio.....	12
3.2. Metodología.....	12
3.2.1. Lugar.....	12
3.2.2. Universo.....	12
3.2.3. Obtención de la Población.....	12
3.2.4. Unidad de observación.....	12
3.2.5. Método de muestreo.....	12
3.3. Criterios de selección.....	12-13
3.3.1. Criterios de inclusión.....	12-13
3.3.2. Criterios de exclusión.....	13
3.4. Variables de estudio.....	13-15

3.5.	Tamaño de la muestra.....	16
3.5.1.	Variable principal de desenlace.....	16
3.5.2.	Fórmula utilizada.....	16
3.5.3.	Prevalencia estimada.....	16
3.5.4.	Tolerancia.....	16
3.6.	Método.....	16-17
3.7.	Análisis estadístico.....	17
3.8.	Organización.....	18
3.9.	Aspectos éticos.....	18
3.10.	Financiamiento.....	18
3.11.	Cronograma de actividades 2020.....	18
<b>4.</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>19-20</b>
4.1.	Características generales de la población.....	19
4.1.1.	Gráfica 1. Histograma de frecuencias de edad en años.....	19
4.1.2.	Tabla 1. Diagnóstico histopatológico de los casos estudiados..	20
4.2.	Efectos adversos.....	20
4.2.1.	Tabla 2. Efectos adversos presentados en la población.....	20
<b>5.</b>	<b>Discusión.....</b>	<b>21-22</b>
<b>6.</b>	<b>Conclusiones.....</b>	<b>22</b>
	<b>Referencias bibliográficas.....</b>	<b>23</b>

## ABREVIATURAS

NESO: Neoplasia escamosa de superficie ocular

NIC: Neoplasia intraepitelial conjuntival

CCE: Carcinoma de células escamosas

MMC: Mitomicina C

5-FU: 5-Fluorouracilo

IFN-a2b: Interferón a2b

DNA: Ácido desoxirribonucleico

RNA: Ácido ribonucleico

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos

EUA: Estados Unidos de América

## PRESENTACIÓN

**Título.** Efectos adversos de la quimioterapia tópica con 5-fluorouracilo en neoplasias escamosas de superficie ocular

**Investigadores.**

**Investigador Responsable:** Dr. Abraham Sarabia Jáuregui

**Asesores de tesis:**

Dra. Nallely Ramos Betancourt

*Médico Cirujano Oftalmólogo Adscrito del Servicio de Córnea y Cirugía Refractiva, Asociación para Evitar la Ceguera en México, I.A.P. Hospital “Dr. Luis Sánchez Bulnes”*

**Fecha de inicio y finalización de Investigación.**

**Inicio:** Abril de 2020

**Finalización:** Octubre de 2020

**Correspondencia.**

Dr. Abraham Sarabia Jáuregui

Correo electrónico: [asjauregui3@gmail.com](mailto:asjauregui3@gmail.com)

Teléfono: 70 97 63 97

Asociación para Evitar la Ceguera en México, I.A.P. Hospital “Dr. Luis Sánchez Bulnes”

Vicente García Torres 46, San Lucas, Coyoacán, Ciudad de México.

## INTRODUCCIÓN

### Neoplasias escamosas de la superficie ocular

Los tumores conjuntivales son un espectro de neoplasias con características clínico-patológicas que pueden ser benignas o malignas. El 52% de las lesiones conjuntivales son benignas, 18% premalignas y el 30% malignas. Dentro de todas las lesiones neoplásicas conjuntivales, el nevo (23%), la neoplasia escamosa de superficie ocular (14%) y la melanosis primaria adquirida junto con el melanoma (12%) son las lesiones neoplásicas conjuntivales más comunes.(1)

### Epidemiología

Neoplasia escamosa de superficie ocular (NESO) es un término clínico que se utiliza para describir los cambios neoplásicos del epitelio corneal y conjuntival (2), cambios que van desde alteraciones epiteliales displásicas leves como la neoplasia intraepitelial conjuntival (NIC), hasta los carcinomas invasivos como el carcinoma de células escamosas (CCE). (2) Uno de los factores más importantes para padecer NESO es la exposición crónica a rayos ultravioleta B (1), por lo que su prevalencia a nivel mundial se ve significativamente aumentada en las regiones ecuatoriales, teniendo así una incidencia elevada de aproximadamente 0.3-8.4 millones de persona año en Estados Unidos o incluso de hasta 19 millones de persona año en Australia. (2)

### Tratamiento

Históricamente el tratamiento de NESO constaba únicamente de una biopsia excisional con la técnica “no-touch”, el cual llegó a presentar una incidencia de recurrencia del 56%, explicado probablemente por a las lesiones microscópicas que se encontraban fuera de los márgenes clínicos identificados de la lesión principal. Incluso con márgenes libres confirmados por patología se reporta una incidencia de recurrencia hasta del 33%. (3) Por esta razón más las complicaciones inherentes al procedimiento como lo son el simblefaron y la deficiencia de células del limbo, se ha impulsado la investigación y el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas, siendo



el tratamiento médico con agentes quimioterapéuticos tópicos el manejo actual de elección.

El tratamiento con quimioterapia tópica tiene la ventaja de tratar toda la superficie ocular llegando hasta las lesiones subclínicas sin las complicaciones de una biopsia excisional y de la quimioterapia sistémica. Los agentes tópicos más estudiados son la Mitomicina C (MMC), el 5-Fluorouracilo (5-FU) y el interferón  $\alpha 2b$  (IFN- $\alpha 2b$ ). (4) A pesar de que no se han realizado estudios de comparación entre estos agentes tópicos, la revisión de los estudios individuales han mostrado una eficacia similar entre ellos. Los agentes con el tiempo de resolución terapéutica más corto son la MMC y el IFN- $\alpha 2b$  inyectado de manera perilesional, pero también son los que se asocian a mayor incidencia de efectos secundarios, teniendo la MMC también complicaciones a largo plazo. (4) Una de las desventajas del IFN- $\alpha 2b$  es su accesibilidad ya que en comparación con MMC y 5FU su precio es considerablemente mayor.

### **5-Fluorouracilo como monoterapia tópica y sus efectos adversos**

El 5-FU es un análogo de pirimidina que inhibe a la timidina sintetasa que participa en la síntesis de Ácido desoxirribonucleico (DNA) y Ácido ribonucleico (RNA) durante la fase S del ciclo celular. Su uso tópico ha mostrado eficacia contra neoplasias epiteliales con alto grado de replicación y su estabilidad en solución acuosa sin necesidad de refrigerar por 3 semanas a diferencia de MMC y IFN- $\alpha 2b$  la convierte en una opción terapéutica eficiente, accesible y fácil de manejar. (5) El uso del 5-FU en pacientes con NESO se ha descrito desde 1986 por Keizer et al. Y hasta la actualidad se ha demostrado su eficacia. (4). La dosis más utilizada en la actualidad para tratar NESO ha sido la presentación del 5-FU al 1% aplicándose vía tópica cuatro veces al día de manera diaria por un mes con tres meses de descanso completando así un ciclo, logrando los mejores resultados al completar de uno a cinco ciclos dependiendo de la respuesta del paciente, con un índice de recurrencia de 7-20% con un promedio de 14%. (4)

Los efectos adversos oculares reportados con el uso de 5-FU dependen de la vía de administración, siendo el lagrimeo 26.9%, visión borrosa 11.5% e irritación ocular, dermatitis palpebral y estenosis del punto lagrimal 5.8% los efectos más comunes con su administración sistémica llegando incluso a requerir algunos pacientes

tratamiento quirúrgico secundario a ectropión cicatrizal 1.9%. (6) Los efectos secundarios reportados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos por sus siglas en inglés (FDA), con el uso sistémico del 5-FU son la estenosis de la vía lagrimal, alteraciones de la visión, lagrimeo y fotofobia. (7,8)

En una revisión sistemática realizada en el 2017 por Gustavo Arruda Viani y Ligia Issa de Fendi (7) sobre artículos publicados en los últimos dos años acerca el tratamiento adyuvante o monoterapia tópica primaria para NESO encontraron dentro de 15 publicaciones el eritema palpebral, hiperemia conjuntival, erosión punteada corneal como los efectos secundarios asociados al uso tópico del 5-FU como tratamiento adyuvante posterior al uso de la MMC así como un caso de melting corneal paracentral focal. La alergia fue el efecto secundario que se presentó con mayor prevalencia y el efecto adverso más común a largo plazo fue la queratoconjuntivitis leve. El 64% de las complicaciones se presentaron después del segundo ciclo de tres semanas. (7). Posteriormente, Venkateswaran et al. reportaron en un estudio retrospectivo los efectos secundarios del 5-FU tópico al 1% como monoterapia (n=54). Los más comunes fueron dolor (22.2%), lagrimeo (22.2%), hiperemia (20.4%), blefaroedema (9.3%) y queratopatía (7.4%). (9) Este estudio fue realizado en Miami, Estados Unidos de América (EUA).

## **PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN**

### **Justificación**

Los efectos adversos del uso de 5-FU tópico en pacientes con NESO sobre la superficie ocular provocan un amplio espectro de síntomas y signos que abarcan desde leves molestias oculares hasta conjuntivitis tóxica, síndrome de ojo seco severo y estenosis del punto lagrimal. Los reportes sobre sus efectos sobre la superficie ocular son escasos. Por lo tanto, es necesario reportar los efectos observados durante su uso como monoterapia.

### **Planteamiento del problema**

El 5-FU tópico se ha reportado como un tratamiento efectivo para el NESO, en la actualidad la cantidad de estudios que reportan los tipos de efectos adversos en su tratamiento sistémico es mayor que los que hablan sobre los efectos adversos en su aplicación tópica y más para la población latina, en específico, la mexicana el cual no sabemos como se puede comportar el 5-FU tópico en esta población por lo que investigar sobre esta área es de suma importancia.

### **Pregunta de investigación**

¿Cuáles son los efectos adversos secundarios a la quimioterapia tópica con 5-Fluorouracilo en pacientes con neoplasia escamosa de la superficie ocular?

### **Objetivos**

General:

Reportar la proporción de pacientes con NESO tratados con 5-fluorouracilo que presentaron efectos adversos secundarios a la quimioterapia tópica.

Específicos:

1. Describir los efectos adversos más frecuentemente presentados por este grupo de pacientes. (Se estudiarán las siguientes variables: dolor ocular, ardor, sensación de cuerpo extraño, visión borrosa, disminución en la agudeza visual, lagrimeo, erosiones corneales, erosiones conjuntivales, conjuntivitis folicular, conjuntivitis papilar, conjuntivitis tóxica, hiperemia conjuntival, defecto epitelial, melting corneal, eritema palpebral, edema palpebral, estenosis del punto lagrimal, conjuntivitis infecciosa, queratitis infecciosa, dermatitis por contacto).
2. Reportar la media del número de ciclos de 5-fluorouracilo que recibieron los pacientes con NESO.
3. Reportar la media del tiempo de presentación de los efectos adversos presentados.
4. Reportar la proporción de casos que ameritaron la suspensión temporal o definitiva del tratamiento debido a los efectos adversos.

## **Hipótesis**

General:

La proporción de pacientes con NESO tratados con 5-fluorouracilo que presentarán efectos adversos secundarios a la quimioterapia tópica será alrededor del 25%.

Específicos:

1. Los efectos adversos más frecuentemente presentados por este grupo de pacientes serán ardor, sensación de cuerpo extraño, erosiones epiteliales corneales y defectos epiteliales.
2. La media de ciclos de 5-fluorouracilo que recibirán los pacientes con NESO estará alrededor de 6.
3. La media del tiempo de presentación de los efectos adversos presentados será aproximadamente de 10 días del inicio del tratamiento.
4. La proporción de casos que ameritarán la suspensión del tratamiento debido a los efectos adversos será alrededor del 5%.

## **METODOLOGÍA**

### **Diseño del estudio**

- De acuerdo con el momento en que se capta la información: Retrospectivo.
- De acuerdo al número de veces en que se mide o determina la variable de interés principal: Longitudinal.
- De acuerdo con la interferencia del investigador en el fenómeno que se analiza: Observacional.
- De acuerdo con el análisis de la población de estudio: Descriptivo.
- Tipo de estudio: Cohorte retrospectivo.

### **Metodología**

Lugar: Servicio de Córnea y Cirugía Refractiva, Asociación para evitar la Ceguera, “Hospital Dr. Luis Sánchez Bulnes”.

Universo: Pacientes con diagnóstico de neoplasia escamosa de la superficie ocular.

Obtención de la Población: Se revisaron los expedientes de los pacientes que acudieron al servicio de córnea y cirugía refractiva con diagnóstico de neoplasia escamosa de la superficie ocular entre marzo 2017 y marzo 2020 y que fueron tratados con quimioterapia tópica.

Unidad de observación: Paciente.

Método de muestreo: Reclutamiento consecutivo.

### **Criterios de selección**

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de NESO confirmado por patología.
2. Que hayan sido tratados con quimioterapia tópica con 5-fluorouracilo.
3. Mayores de 18 años.

4. Con al menos 3 meses de seguimiento.

Criterios de exclusión:

1. Expediente incompleto
2. Pacientes que hayan recibido tratamiento previo para NESO, ya sea quirúrgico o médico con otro tipo de quimioterapia tópica (ej. interferón, mitomicina-C).

### Variables de estudio

Nombre de la variable	Independiente o Dependiente	Tipo de variable	Unidad de medición	Instrumento de Medición	Momento medición
Edad	Independiente	Dimensional	Años	Expediente	Único
Sexo	Independiente	Nominal, dicotómica	Femenino/ Masculino	Expediente	Único
Presencia de efectos adversos secundarios a quimioterapia tópica	Dependiente	Nominal, dicotómica	Sí/No	Expediente	Único
Dolor ocular	Dependiente	Nominal, dicotómica	Sí/No	Expediente	Único
Ardor	Dependiente	Nominal, dicotómica	Sí/No	Expediente	Único
Sensación de cuerpo extraño	Dependiente	Nominal, dicotómica	Sí/no	Expediente	Único

Visión borrosa	Dependiente	Nominal, dicotómica	Sí/no	Expediente	Único
Disminución en la agudeza visual	Dependiente	Nominal, dicotómica	Sí/no	Expediente	Único
Lagrimo	Dependiente	Nominal, dicotómica	Sí/no	Expediente	Único
Erosiones epiteliales corneales	Dependiente	Nominal, dicotómica	Sí/no	Expediente	Único
Erosiones epiteliales conjuntivales	Dependiente	Nominal, dicotómica	Sí/no	Expediente	Único
Conjuntivitis folicular	Dependiente	Nominal, dicotómica	Sí/no	Expediente	Único
Conjuntivitis papilar	Dependiente	Nominal, dicotómica	Sí/no	Expediente	Único
Conjuntivitis tóxica	Dependiente	Nominal, dicotómica	Sí/no	Expediente	Único
Hiperemia conjuntival	Dependiente	Nominal, dicotómica	Sí/no	Expediente	Único
Defecto epitelial	Dependiente	Nominal, dicotómica	Sí/no	Expediente	Único

Melting corneal	Dependiente	Nominal, dicotómica	Sí/no	Expediente	Único
Eritema palpebral	Dependiente	Nominal, dicotómica	Sí/no	Expediente	Único
Edema palpebral	Dependiente	Nominal, dicotómica	Sí/no	Expediente	Único
Estenosis del punto lagrimal	Dependiente	Nominal, dicotómica	Sí/no	Expediente	Único
Conjuntivitis infecciosa	Dependiente	Nominal, dicotómica	Sí/no	Expediente	Único
Dermatitis por contacto	Dependiente	Nominal, dicotómica	Sí/no	Expediente	Único
Ciclos de 5-FU	Independiente	Dimensional	Número de ciclos	Expediente	Único
Tiempo de presentación de efectos adversos	Dependiente	Dimensional	Días	Expediente	Único
Suspensión de tratamiento	Dependiente	Nominal, dicotómica	Sí/no	Expediente	Único



## Tamaño de la muestra

Variable principal de desenlace: Porcentaje de pacientes que presentaron efectos adversos.

Fórmula utilizada: Estimación de proporciones

$$n = (Z_{\alpha}^2 PQ) / T^2$$

Zalfa = 1.96 a dos colas

Prevalencia estimada: 25%\*

Tolerancia: 10%

N = 72

\*Debido a la escasa literatura sobre el tema, la proporción estimada fue por decisión de expertos (3).

## Método

1. Se obtuvieron los expedientes de los pacientes ingresados con diagnóstico de NESO entre marzo del 2017 y marzo del 2020 al servicio de córnea y cirugía refractiva de la Asociación para Evitar la Ceguera en México.
2. Se revisaron los expedientes de pacientes tratados con 5-fluorouracilo que cumplan con los criterios de inclusión.
3. Se obtuvieron las variables de estudio del expediente (efectos adversos, tiempo de aparición, número de ciclos, suspensión del tratamiento).
4. Se recabaron los datos en una hoja de excel.
5. Definición operativa de efecto adverso a la quimioterapia tópica con 5-fluorouracilo: Aquel paciente que tenga uno o más de las siguientes variables positivas después de dos días de tratamiento:
  - Dolor ocular
  - Ardor
  - Sensación de cuerpo extraño
  - Visión borrosa
  - Disminución en la agudeza visual
  - Lagrimeo
  - Erosiones epiteliales corneales

- Erosiones epiteliales conjuntivales
- Conjuntivitis folicular
- Conjuntivitis papilar
- Conjuntivitis tóxica
- Hiperemia conjuntival
- Defecto epitelial
- Melting corneal
- Eritema palpebral
- Edema palpebral
- Estenosis del punto lagrimal
- Conjuntivitis infecciosa
- Queratitis infecciosa
- Dermatitis por contacto

6. De cada efecto adverso se registró el tiempo y el número de ciclo en el que se presentó.
7. Se registró en la base de datos si el paciente ameritó suspensión del tratamiento debido a los efectos adversos, y si esta suspensión fue temporal o definitiva.

### **Análisis estadístico**

1. Se utilizó el paquete estadístico SPSS, versión 25.
2. Se reportó la proporción de casos que presentaron efectos adversos.
3. Las variables dimensionales (edad, tiempo de presentación, número de ciclo) se describieron con media y desviación estándar en caso de distribución normal de la población, o de mediana e intervalo intercuartilar si la distribución no es normal.
4. Las variables cualitativas se reportaron mediante porcentajes y frecuencias relativas.
5. Se consideró significancia estadística cuando la p fue menor de 0.05.

## Organización

Recursos humanos: Los investigadores

Recursos materiales:

1. Computadora

Recursos del hospital:

Expedientes electrónicos.

## Aspectos éticos

El estudio es de carácter retrospectivo y se basa en la revisión de expedientes, por lo que no se requirió un consentimiento informado.

Este protocolo ha sido diseñado con base a los Principios Éticos para las investigaciones Médicas en Seres Humanos, adoptada por la Declaración de Helsinki y se apega a las buenas prácticas clínicas.

## Financiamiento

Asociación para evitar la ceguera en México, I.A.P.

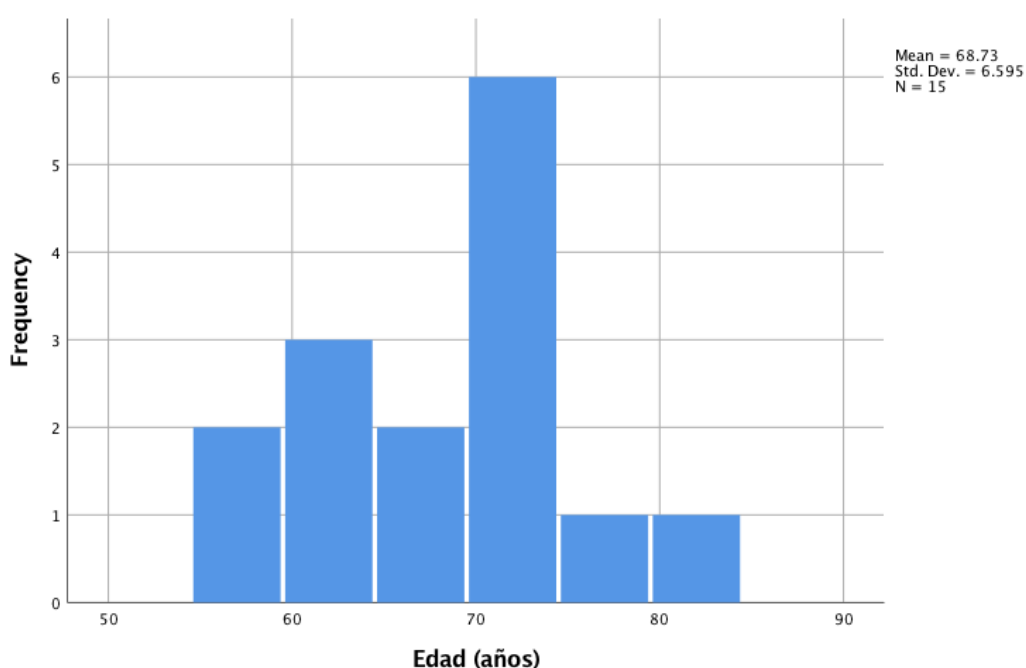
## Cronograma de actividades 2020

Actividad	Mar – Abr	May – Jun	Jul - Ago	Sept - Oct
Planeación operativa	X	X X		
Presentación y aprobación		X	X	
Recolección de datos de expedientes			X X	
Análisis de resultados				X
Escritura de tesis e informes				X
Publicación de resultados				X

## RESULTADOS

### Características generales de la población

Se reclutaron 35 ojos de 35 pacientes, siendo 73.3% de los ojos fueron izquierdos. El 54.3% (n=19) de los pacientes correspondieron al sexo femenino. La media de edad fue de 68.73 años (DE 6.6, 57-80). El histograma de frecuencias puede observar en la gráfica 1.



Gráfica 1. Histograma de frecuencias de edad en años.

En cuanto al diagnóstico histopatológico, la mayor parte de los pacientes presentaron displasia leve (NIC 1). La distribución del grado de neoplasia escamosa de superficie ocular se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Diagnóstico histopatológico de los casos estudiados.

<b>Diagnóstico histopatológico</b>	<b>% (n)</b>
Neoplasia intraepitelial conjuntival (NIC)	
Grado 1 o displasia leve	20 (7)
Grado 2 o displasia moderada	14.3 (5)
Grado 3 o displasia grave	5.7 (2)
Carcinoma invasor	2.9 (1)

La media de ciclos de 5-FU administrado a los pacientes fue de 4.9 (DE 3.1, rango 1 a 16).

### Efectos adversos

La proporción de pacientes con NESO tratados con 5-fluorouracilo que presentaron efectos adversos secundarios a la quimioterapia tópica fue de 31.4% (n=11), siendo los más frecuentes las erosiones epiteliales corneales y la hiperemia conjuntival, como se observa en la Tabla 2. La media del tiempo al efecto adverso fue de 3.7 meses (DE 3.4, rango 0 a 12).

Tabla 2. Efectos adversos presentados en la población.

<b>Efecto adverso</b>	<b>% (n)</b>
Ardor	5.7 (2)
Sensación de cuerpo extraño	5.7 (2)
Visión borrosa	2.9 (1)
Lagrimo	5.7 (2)
Hiperemia conjuntival	8.6 (3)
Conjuntivitis tóxica	2.9 (1)
Erosiones corneales	17.1 (6)
Defecto epitelial	5.7 (2)

Ningún paciente presentó dolor ocular, disminución en la visión, erosiones conjuntivales, conjuntivitis folicular o infecciosa, melting corneal, dermatitis por contacto, queratitis infecciosa, eritema palpebral, edema palpebral o estenosis del punto lagrimal.

En la mayor parte de los casos, los efectos adversos reportados fueron temporales, respondiendo adecuadamente a terapia tópica con lubricantes y antiinflamatorios.

La suspensión de la quimioterapia tópica con 5-FU fue necesaria únicamente en 5.7% de los casos (n=2), el primero por un defecto epitelial y el segundo caso por erosiones epiteliales corneales, visión borrosa y lagrimeo.

## **DISCUSIÓN**

El 5 FU ha sido confirmado por varios estudios como una terapia eficiente en el tratamiento de la neoplasia ocular de superficie ocular. Los efectos adversos oculares reportados con el uso de 5-FU dependen de la vía de administración, siendo el lagrimeo 26.9%, visión borrosa 11.5% e irritación ocular, dermatitis palpebral y estenosis del punto lagrimal 5.8% los efectos más comunes con el uso tópico (6).

El 5-FU se asocia con más efectos secundarios en comparación con el interferón, ya que también afecta la proliferación de células epiteliales y fibroblastos normales que se dividen rápidamente. Estos efectos secundarios incluyen edema palpebral transitorio, hiperemia conjuntival, queratitis superficial, queratitis filamentaria y, en raras ocasiones, fusión del estroma superficial. [10,11]

La proporción de pacientes con NESO tratados con 5-fluorouracilo que presentaron efectos adversos secundarios a la quimioterapia tópica fue de 31.4%. Los efectos adversos que se reportaron fueron ardor, sensación de cuerpo extraño, visión borrosa, lagrimeo, hiperemia conjuntival, erosiones corneales y defecto epitelial. En comparación con otros estudios reportados por Eiseman no se encontró dermatitis palpebral ni estenosis del punto lagrimal. La media de aparición de los efectos adversos secundarios fue de 3.7 meses el cual es mas tiempo de lo que se especulaba, 10 días, esto puede ser explicado por el uso concomitante de

lubricantes que se utilizaba junto con el uso del 5-FU el cual protege la superficie ocular.

Del total de pacientes que reportaron efectos adversos secundarios al uso de 5-FU dos fueron necesarios suspender su uso, los efectos adversos que se presentaron fueron defecto epitelial y erosión corneal acompañado por visión borrosa y lagrimeo. En el paciente que desarrolló defecto epitelial no hubo uso concomitante de lubricante tópico el cual podría facilitar la aparición de la misma. Durante el seguimiento de los pacientes el uso simultáneo de esteroides tópicos y gotas lubricantes ayudó a aliviar la mayoría de los síntomas de sequedad de la superficie ocular.

## **CONCLUSIONES**

El 5-fluorouracilo ha mostrado su eficacia como tratamiento contra las neoplasias epiteliales con alto grado de replicación, la proporción de pacientes con NESO tratados con 5-fluorouracilo que presentaron efectos adversos secundarios a la quimioterapia tópica fue de 31.4% de éstos únicamente el 5.7% requirió suspensión del tratamiento. El uso concomitante de lubricantes y esteroides tópicos ayuda aliviar la mayoría de los síntomas de superficie ocular, por esta razón el 5-FU se puede considerar como una opción segura para el tratamiento de pacientes con NESO.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shields, C. L., & Chien, J. L. (2017). Conjunctival Tumors: Review of Clinical Features, Risks, Biomarkers, and Outcomes—The 2017 J. Donald M. Gass Lecture. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*, 6(2), 109-120.
2. Sayed-Ahmed, I. O., & Palioura, S. (2016). Diagnosis and medical management of ocular surface squamous neoplasia. *Expert Review of Ophthalmology*, 12(1), 11-19.
3. Nanji, A. A., & Moon, C. S. (2014). Surgical versus Medical Treatment of Ocular Surface Squamous Neoplasia. *Ophthalmology*, 121(5), 994-1000.
4. Nanji, A. A., & Sayyad, F. E. (2013). Topical chemotherapy for ocular surface squamous neoplasia. *Current Opinion in Ophthalmology*, 24(4), 336-342.
5. Kim, J. (2008). Topical treatment options for conjunctival neoplasms. *Clinical Ophthalmology*, 503-515.
6. Eiseman, A. S., & Flanagan, J. C. (2003). Ocular Surface, Ocular Adnexal, and Lacrimal Complications Associated With the Use of Systemic 5-Fluorouracil. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*, 19(3), 216-224.
7. Viani, G. A., & Fendi, L. I. (2017). Adjuvant treatment or primary topical monotherapy for ocular surface squamous neoplasia: A systematic review. *Arquivos Brasileiros De Oftalmologia*, 80(2), 131-6.
8. Kashkouli MB, Beigi B, Murthy R, Astbury N. Acquired external punctal stenosis: etiology and associated findings. *Am J Ophthalmol*. 2003;136(6):1079–1084.
9. Venkateswaran N, Mercado C, Galor A, et al. Comparison of topical 5-fluorouracil and interferon alfa-2b as primary treatment modalities for ocular surface squamous neoplasia. *Am J Ophthalmol*. 2019;199:216-222.
10. Rudkin AK, et al. Australia SAIoOASA, Australia UoADoOVSNTSA. Management of diffuse ocular surface squamous neoplasia: efficacy and complications of topical chemotherapy. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2015; 43(1):20–25. [PubMed: 24995542]
11. Rudkin AK, Muecke JS. Adjuvant 5-fluorouracil in the treatment of localised ocular surface squamous neoplasia. *Br J Ophthalmol*. 2011; 95(7):947–950. [PubMed: 21252085]