



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

ALTERACIONES OFTALMOLÓGICAS DEL SEGMENTO POSTERIOR EN  
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER COLORRECTAL

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
MÉDICO ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGÍA

PRESENTA:  
DR. CARLOS ALBERTO MILPAS MUÑOZ



DR. EDUARDO LICEAGA

DR. DANIEL MORENO PÁRAMO

ASESOR DE TESIS



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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*

*A mis padres, por sus enseñanzas, guía, apoyo, amor; fue gracias a ustedes que conocí el mundo de la medicina, sin ustedes nunca hubiera podido completar este camino, siempre me han motivado a ser la mejor versión de mi.*

*A mis hermanos, me siento muy afortunado de poder crecer con ustedes, gracias por regalarme momentos tan felices, y por acompañarme cuando no veo la luz, siempre voy a estar para ustedes intentando regresarles todo el cariño que me han brindado. ¡los quiero mucho!*

*A Danny, gracias por tu tiempo, comprensión, amor; siempre has creído en mi. Tú logras que todo tenga sentido.*

*A mis pacientes de este estudio que me permitieron conocerlos, admiro mucho la fuerza con la que asumen su enfermedad, sin lugar a duda ustedes me motivan a ser cada día mejor médico.*

*A mis maestros, por transmitirme ese deseo de conocimiento, el gusto por la enseñanza, y por ser grandes amigos.*

*A los que ya no estan, tengo la esperanza de que nos volveremos a encontrar, se les extraña. Belita siempre te llevo conmigo.*

*"Siempre acabamos llegando a donde nos esperan".*

*José Saramago*

## Índice

<i>I. Resumen.</i> .....	4
<i>II. Antecedentes.</i> .....	6
<i>III. Planteamiento del problema.</i> .....	11
<i>IV. Justificación.</i> .....	11
<i>V. Objetivos.</i> .....	11
<i>VI. Hipotesis.</i> .....	12
<i>VII. Material y métodos.</i> .....	12
<i>VIII. Aspectos Éticos.</i> .....	16
<i>X. Recursos, financiamiento y factibilidad.</i> .....	16
<i>IX. Analisis estadístico.</i> .....	17
<i>X. Resultados.</i> .....	18
<i>XI Discusión.</i> .....	22
<i>XII. Conclusión.</i> .....	23
<i>XIII. Cronograma de actividades.</i> .....	24
<i>XIV. Referencias bibliográficas.</i> .....	25
<i>XV Anexos.</i> .....	26

## I. Resumen.

**Planteamiento problema:** Los pacientes que desarrollan cáncer colorrectal generalmente evolucionan en un tiempo estimado de 10-15 años, periodo en el cuál generalmente son asintomáticos. La vía tradicional adenoma-carcinoma da origen al 70-90% de los cánceres colorrectales en la que hay una secuencia de inestabilidad cromosómica. Generalmente los fenotipos de inestabilidad cromosómica se desarrollan después de eventos genómicos iniciados por una mutación del gen de adenomatous polyposis coli (APC). Las manifestaciones pigmentarias en la retina en pacientes con cáncer colorrectal no se han descrito; con excepción de las asociadas a mutación del gen APC en la poliposis adenomatosa familiar.

¿Qué hallazgos oftalmológicos se encontrarán en el segmento posterior en pacientes con cáncer colorrectal?

**Objetivos:** Identificar las alteraciones oftalmológicas del segmento posterior en pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal en un hospital de tercer nivel.

Identificar las alteraciones oftalmológicas del segmento posterior.

Identificar hipertrofia congénita del epitelio pigmentario en la retina.

Determinar si hay relación entre la hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina y el cáncer colorrectal.

**Hipotesis:** Los pacientes con cáncer colorrectal no asociado a poliposis adenomatosa familiar presentan en un 80% cambios pigmentarios en la retina sin tener relación con su estadiaje.

**Metodología:** Estudio descriptivo, analítico, observacional y prospectivo. Se realizará una exploración oftalmológica a 42 pacientes referidos del servicio de Coloproctología, que cumplan los criterios para incluirse en el protocolo durante los meses de julio y agosto del año 2021. Se realizará un análisis descriptivo de las variables y prueba de riesgo relativo para encontrar una relación entre cáncer colorrectal y la hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina. Se utilizará programa SPSS en su última versión 27 para análisis de datos.

Análisis de resultados: Se realizará un análisis descriptivo de las variables y prueba de riesgo relativo para relación entre cáncer colorrectal y alteraciones pigmentarias de la retina. Se utilizará programa SPSS en su última versión 27 para análisis de datos.

**Resultados:** En el periodo comprendido de agosto a septiembre de 2021 se realizaron exploraciones oftalmológicas a 21 pacientes con un total de 42 ojos. El 52.4% fueron mujeres y 47.6% hombres de un rango de edad entre 24 y 80 años con una mediana de 61 años  $\pm$  13.6 años. Al evaluar la frecuencia por sitio de tumor primario en los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal, se encontró que el 85.7% de los cánceres se desarrollaron en el colon izquierdo (incluido el recto), y el 14.3% en colon derecho. Respecto a la histología, el 100% de los pacientes incluidos presentaron tumores epiteliales del tipo adenocarcinoma. Se identificaron alteraciones pigmentarias de la retina bilaterales en 20 de los 21 pacientes. Tres pacientes presentaron una lesión de tipo hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina en un solo ojo asociado a un patrón reticular fino bilateral, el resto presentaron cambios bilaterales de tipo reticular fino inespecífico ; y un paciente tuvo afección a coroides asociando desprendimiento de la retina de tipo seroso, en el cual no fue posible valorar alteraciones pigmentarias de la retina. Con base en el sitio de lesión primaria, el 100% de pacientes con cáncer de colon derecho (3/3) presentaron alteraciones pigmentarias de la retina, y el 94.4% (17/18) de los pacientes con cáncer de colon izquierdo.

**Conclusión:** Es posible encontrar alteraciones pigmentarias del polo posterior en pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal. Se necesita una serie de pacientes más extensa que sea representativa y un seguimiento a largo plazo para evidenciar las alteraciones pigmentarias en los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal y el comportamiento de dichas lesiones a lo largo del tiempo.

**Palabras clave:**

Segmento posterior, cáncer colorrectal, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina.

## II. Antecedentes.

El cáncer colorrectal (CCR) es la neoplasia digestiva más común, en el año 2020 ocupó el tercer lugar en incidencia en el mundo, de los cuales el 55.1% corresponde a hombres y el 44.9% a mujeres. La mortalidad es muy alta, en ese mismo año ocupó el segundo lugar, debajo del cáncer de pulmón.

En México ocupó hasta el año 2020 el tercer lugar en incidencia para ambos sexos con un total de 14 901 casos nuevos (7.6% del total de casos nuevos de cáncer), en hombres ocupó el segundo lugar en incidencia con 7 936 casos y en mujeres el cuarto lugar con 6 965 casos. En cuanto a la mortalidad, se registró para el cáncer de colon 6 245 muertes (6.9% del total de muertes por cáncer), mientras que para el cáncer de recto se registraron 1 429 muertes (1.6% del total de muertes por cáncer) <sup>1</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece un sistema de clasificación por histopatología, el cual es el estandar de oro para el diagnóstico.(ver anexo 1).<sup>2</sup>

Alrededor del 90% de las neoplasias malignas colorrectales son adenocarcinomas, de los cuales la variante mas común es la intestinal, y de acuerdo a el porcentaje de componente glandular se clasifica en bien diferenciado, moderadamente diferenciado y bien diferenciado.<sup>3</sup>

El cáncer colorrectal es multifactorial, con una etiología que involucra factores genéticos, exposiciones ambientales y afecciones inflamatorias del tracto digestivo. Los antecedentes familiares positivos se encuentran en aproximadamente el 10-20% de todos los pacientes con cáncer colorrectal, con riesgo variable de acuerdo al número y el grado de familiares afectados y la edad del diagnóstico. Por otro lado existe un subgrupo de aproximadamente 5–7% de los pacientes con CCR que está afectado por un síndrome de cáncer colorrectal hereditario bien definido.<sup>4</sup>

El principal factor de riesgo inherente para el cáncer colorrectal es la edad, en especial en individuos mayores de 50 años. <sup>5</sup>El tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol, el aumento de peso corporal, el consumo de carne roja y procesada, así como de grasas animales, las dietas bajas en fibra, frutas y verduras y el consumo excesivo de bebidas endulzadas con jarabe de maíz con alto contenido de fructosa (JMAF), son factores modificables de estilo de vida que también aumentan el riesgo de cáncer colorrectal.<sup>6</sup>

El tamizaje es una estrategia efectiva para reducir la mortalidad en un promedio del 20%.<sup>7</sup> Cuando el cáncer colorrectal se detecta en etapas tempranas la tasa global de supervivencia puede alcanzar el 90%, mientras que, cuando se diagnostica en etapas avanzadas, las posibilidades de supervivencia son considerablemente menores.<sup>8</sup>

En población hispana, el 38% de los pacientes se diagnostican con enfermedad localizada, el 36% con enfermedad regional y el 21% con enfermedad metastásica a distancia.<sup>3</sup>

El alto porcentaje de pacientes que presentan enfermedad metastásica al diagnóstico y el impacto que esto tiene en la supervivencia, es motivo de interés por desarrollar un método de cribado oportuno y costo efectivo.

Actualmente se reconoce que las células que dan origen a la mayoría de las neoplasias colorectales son células madre cancerosas (o células similares a células madre), las cuales son el resultado de la acumulación progresiva de alteraciones genéticas y epigenéticas que inactivan los genes supresores de tumores y activan los oncogenes.

Existen dos vías principales de formación de lesiones precancerosas, la vía tradicional adenoma-carcinoma (secuencia de inestabilidad cromosómica) la más frecuente, y la vía de neoplasia serrada. Los fenotipos de inestabilidad cromosómica generalmente se desarrollan después de eventos genómicos iniciados por una mutación del gen de adenomatous polyposis coli (APC).<sup>4</sup> (ver anexo 2)

Los eventos epigenéticos como la metilación anormal del ADN también pueden causar el silenciamiento de los genes supresores de tumores o la activación de los oncogenes que finalmente conducen a la transformación maligna.<sup>6</sup>

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es una enfermedad autosómica dominante rara con una penetración de casi el 100% y representa aproximadamente el 1% de todos los cánceres colorrectales.

Se caracteriza por una gran cantidad de pólipos colorrectales (más de 100), por lo tanto se considera precancerosa con un alto riesgo de transformación maligna, la cual se puede tratar con colectomía total profiláctica en la mayoría de los pacientes. Los pacientes que no reciben tratamiento mueren de cáncer colorrectal a una edad promedio de 40 años.<sup>9</sup>

El desarrollo de pólipos en la PAF comienza en el colon izquierdo y recto a una edad promedio de 15 años, el número y el tamaño de estos pólipos aumentan con el tiempo, y la mayoría de los pacientes se vuelven sintomáticos a la edad de 25-30 años.

Los polipos individuales en pacientes con PAF son endoscópicamente e histológicamente idénticos a los pólipos adenomatosos esporádicos.

El tamaño de los pólipos suele ser <1 cm, pueden ser pedunculados o sésiles, con histología tubular, tubulovellosa o vellosa.<sup>10</sup>

La PAF es causada por mutaciones en la línea germinal del gen APC y su fenotipo (edad de inicio, tipo y número de pólipos y tumores extracolónicos) se correlaciona en cierta medida con el tipo y la ubicación de las mutaciones. Una delección de 5 pares de bases en el codón 1309 es la mutación más frecuente (18% de todos los pacientes con PAF).

El gen responsable de la PAF (APC), se localiza en el brazo largo del cromosoma 5 (5q21-q22) y codifica una proteína supresora de tumores que consta de 2843 aminoácidos. La proteína APC influye en el ciclo celular, la migración celular y la adhesión. La presencia de síntomas extracolónicos y la gravedad de la enfermedad se correlacionan con la ubicación de la mutación en el gen APC.

Existe una forma de presentación llamada PAF atenuada (APAF, <100 adenomas colorrectales) es causada por mutaciones localizadas después del codón 1595, antes del codón 157 y en la región empalmada del exón 9. La PAF grave (> 1000 adenomas) se observa en pacientes con mutaciones entre los codones 1250 y 1464. Las mutaciones en el gen APC restantes conducen a una PAF intermedia (100-1000 adenomas).

Las lesiones pigmentarias del epitelio pigmentario de la retina han despertado el interés de los oftalmólogos debido a que pueden ser la primera manifestación de enfermedades sistémicas que no han sido diagnosticadas. En 1911 Hoeg utilizó el término hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina por primera vez.<sup>11</sup>

Se ha relacionado a la poliposis adenomatosa familiar con lesiones de tipo hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina (HCEPR). Estas lesiones son hamartomas, generalmente asintomáticas, múltiples y bilaterales. Así la HCEPR es la manifestación extracolónica más común y la que se presenta de manera más temprana entre la población con poliposis adenomatosa familiar.

Esta descrito que aproximadamente 70-90% de los pacientes con PAF tienen lesiones pigmentarias en el fondo de ojo, sin embargo hay lesiones agrupadas que no están relacionadas con PAF y las lesiones únicas siguen siendo controversiales.

La expresión fenotípica de HCEPR se correlaciona con la localización de mutaciones. Los pacientes con PAF que asocian mutaciones entre el codón 446 y el codón 1338 presentan regularmente lesiones de HCEPR, mientras que los pacientes con PAF con mutaciones entre 1445 y 1578 carecen de múltiples lesiones del tipo HCEPR.

Se puede inferir que existe una relación entre el sitio de la mutación APC y las manifestaciones de la HCEPR; lo cual señala un defecto en la melanogénesis retiniana y que la expresión fenotípica del HCEPR correlaciona con la ubicación de las mutaciones en los codones del gen APC.<sup>9,12</sup>

Las múltiples lesiones asociadas con PAF muestran hipertrofia e hiperplasia de las células del epitelio pigmentario de la retina (EPR), invasión retiniana y cambios retinianos parcialmente vasculares. Las lesiones hiperplásicas con múltiples capas de células del EPR hipertrofiadas se asemejan a hamartomas, que causan una apariencia elevada y se presentan como grupos de células del EPR agrandadas en el microscopio electrónico de barrido. Las células del EPR hipertrofiadas también pueden atravesar el espesor total de la retina. Estas características histopatológicas permiten clasificar las lesiones oculares pigmentadas en la PAF como hamartomas del EPR.

El desarrollo de estas lesiones es probablemente el resultado de la misma pérdida de control regulatorio del crecimiento celular y su replicación que da origen a los múltiples polipos colorrectales y tumores de tejidos blandos.<sup>13</sup>

Se han acuñado los términos “hamartoma congénito del EPR asociado a poliposis” y “hamartomas múltiples del epitelio pigmentario de la retina” para hacer una distinción nosológica de las lesiones clásicas de HCEPR. En áreas del fondo de ojo de apariencia normal, las células agrandadas del EPR de manera individual o en pequeñas agrupaciones contienen los mismos gránulos grandes y esféricos de melanina que se encuentran en las lesiones pigmentadas.

La gran mayoría de las lesiones pigmentadas del fondo de ojo se reconocen fácilmente mediante oftalmoscopia indirecta, uso de lentes aéreos o examen con lentes de contacto de tres espejos después de la dilatación de la pupila. Las fotografías en color del fondo de ojo se utilizan convencionalmente para documentar la ubicación, el color, el tamaño y el aspecto de las lesiones.

La ausencia de lesiones de HCEPR en una familia con PAF no indica la ausencia del gen, dada la expresión fenotípica variable o que pueden pasar desapercibidas.

Por tal motivo, la autofluorescencia del fondo de ojo (FAF) y la reflectividad infrarroja pueden ser útiles para identificar estas lesiones. Dado que la HCEPR contiene predominantemente melanina y sólo pequeñas cantidades de lipofuscina, se demuestra una hipoautofluorescencia.

Sólo las áreas con halos no pigmentados muestran un rastro de autofluorescencia moderada e hiperreflectividad infrarroja. La mayoría de las lesiones permanecen asintomáticas y en la angiografía de fluorescencia (AF) no muestran fuga de colorante.

Las lesiones de HCEPR aparecen como manchas oscuras que bloquean la fluorescencia coroidea y aumentan el brillo de la vasculatura retiniana y sólo en halos hipopigmentados se observa un flush coroideo normal. Se han reportado fenómenos de fuga de los vasos retinianos que recubren la HCEPR durante las últimas fases del angiograma.

El electroretinograma (ERG) y el electrooculograma (EOG) permanecen normales en ojos con HCEPR, dada su naturaleza localizada.

La tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (TCO-DS) destaca un adelgazamiento general de la retina neural con una pérdida de fotorreceptores sobre la lesión de HCEPR y sombrea las estructuras coroideas subyacentes. Esto explica directamente la pérdida del campo visual relacionada.

En la tomografía de coherencia óptica de imágenes de profundidad mejorada (TCO-IPM), la HCEPR parece plana con un epitelio irregular, engrosado y ausente dentro de las lagunas. Se evidencia la pérdida de la retina externa, afectando desde la capa nuclear externa a los fotorreceptores, en ocasiones con un hundimiento subretiniano característico. El grosor coroideo sublesional central no es diferente en comparación con el grosor fuera del margen.

Los pacientes con HCEPR rara vez se quejan de síntomas relacionados, excepto cuando la fovea está comprometida. La perimetría puede revelar escotomas relativos o absolutos correspondientes en tamaño y ubicación a las lesiones. Las lesiones tienden a progresar desde el escotoma relativo al absoluto y se expanden ligeramente de tamaño con el envejecimiento.

Existen tres variantes del síndrome de PAF que son: síndrome de Gardner, síndrome de Turcot y poliposis adenomatosa familiar atenuada (PAFA).

Por otro lado, el CCR que no se asocia con síndromes de cáncer hereditario se definen como esporádicos. En el caso del CCR esporádico con inestabilidad cromosómica, la inactivación del gen APC es el primer evento molecular que ocurre.

Islam et al. hizo un reporte de caso sobre con baja visual, que durante el seguimiento presentó lesiones tipo HCEPR de reciente aparición; por sospecha de malignidad se envió a un servicio de gastroenterología en donde no se identificaron antecedentes clínicos ni familiares relacionados con PAF, pero al realizar una colonoscopia el resultado de la biopsia fue una lesión tipo displasia de alto grado y adenoma tubulo-veloso. Se realizó colectomía como tratamiento primario y en el seguimiento oftalmológico las lesiones mostraron mejoría.<sup>14</sup>

Actualmente, sólo existe un caso reportado que describen alteraciones en el segmento posterior asociadas al cáncer colorrectal sin que exista relación con la poliposis adenomatosa familiar.

### III. Planteamiento del problema.

Los pacientes que desarrollan cáncer colorrectal generalmente evolucionan en un tiempo estimado de 10-15 años, periodo en el cuál generalmente son asintomáticos. La vía tradicional adenoma-carcinoma da origen al 70-90% de los cánceres colorrectales en la que hay una secuencia de inestabilidad cromosómica. Generalmente los fenotipos de inestabilidad cromosómica se desarrollan después de eventos genómicos iniciados por una mutación del gen de adenomatous polyposis coli (APC). Las manifestaciones pigmentarias en la retina en pacientes con cáncer colorrectal no se han descrito; con excepción de las asociadas a mutación del gen APC en la poliposis adenomatosa familiar.

### IV. Justificación.

El cáncer colorrectal (CCR) es la neoplasia digestiva más común, en México ocupó hasta el año 2020 el tercer lugar en incidencia para ambos sexos.

La presencia de síntomas extracolónicos y la gravedad de la enfermedad se correlacionan con la ubicación de la mutación en el gen APC. Se puede inferir que existe una relación entre el sitio de la mutación APC y las manifestaciones de la HCEPR; lo cual señala un papel específico de la proteína APC y la melanogénesis retiniana.

En este contexto, el seguimiento con exploraciones oftalmológicas en pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal podría evidenciar una alteración en la melanogénesis de la retina, lo cual permitiría establecer una relación con dicha neoplasia.

### V. Objetivos.

Objetivo general

Identificar las alteraciones oftalmológicas del segmento posterior en pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal en un hospital de tercer nivel.

Objetivos específicos

- Identificar a los pacientes con cáncer colorrectal.
- Identificar las alteraciones oftalmológicas del segmento posterior.

- Identificar hipertrofia congénita del epitelio pigmentario en la retina.
- Determinar si hay relación entre hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina y el cáncer colorrectal.

## VI. Hipotesis.

Los pacientes con cáncer colorrectal no asociado a poliposis adenomatosa familiar presentan en un 80% cambios pigmentarios en la retina sin tener relación con su estadiaje.

## VII. Material y métodos.

### Metodología

Tipo y diseño del estudio:

Estudio observacional, analítico, transversal y prospectivo.

### Población y tamaño de la muestra

Se realizó el cálculo de la muestra estimando la proporción poblacional. Se utilizó como referencia la incidencia del cáncer colorrectal en México publicado por el Observatorio Global de Cáncer en el año 2020 y la población total en México publicado por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) en el 2020.

$$n = \frac{Z^2 \cdot p \cdot q}{d^2} = \frac{(1.96)^2 \times 0.01 \times 0.99}{0.0009} = 42.2$$

Total de la población (N)= 126 014 024

Nivel de confianza o seguridad = 95%

Z=1.96

Precisión (d) = 3%= 0.03

q =1-p= 0.99

Proporción= 0.01

Tamaño de muestra (n)= 42

Tamaño de muestra ajustado a pérdidas:

Proporción esperada de pérdidas (R) = 10%

Muestra ajustada a las pérdidas = 47

## Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

### *Criterios de inclusión:*

- Pacientes entre 15 y 85 años.
- Sexo indistinto.
- Pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal en cualquier estadio.
- Pacientes que cuenten con el beneficio de gratuidad establecido por el Instituto de Salud para el Bienestar (INSABI).

### *Criterios de exclusión:*

- Pacientes con presencia de múltiples neoplasias.
- Pacientes con antecedente de cirugía vitreoretiniana.
- Pacientes con alteraciones retinocoroideas asociadas a enfermedades crónico-degenerativas no neoplásica; como diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica.
- Pacientes con opacidad de medios en córnea, cristalino o vítreo que imposibiliten la exploración de segmento posterior.
- Pacientes con enfermedades infecciosas que afecten el segmento posterior como: tuberculosis ocular, sífilis, herpes virus, así como enfermedades oportunistas asociadas al virus de inmunodeficiencia humana (VIH).
- Pacientes embarazadas, en etapa puerperal o de lactancia.

### *Criterios de eliminación:*

- Pacientes que deseen abandonar el protocolo por iniciativa propia.
- Pacientes que por su condición física o mental no puedan ser valorados en la lámpara de hendidura.
- Pacientes que al momento de la valoración oftalmológica no cuenten con póliza vigente del INSABI.

Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Indicador
Edad	Años vividos por el paciente al momento del diagnóstico de cancer colorrectal	Se obtendra del expediente clinico	Cuantitativa discreta	Años cumplidos
Sexo	Condición fenotípica, masculina o femenina, al nacimiento	Se obtendrá del expediente clinico	Cualitativa nominal	Hombre Mujer
Hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina	Lesiones pigmentarias negras, cafes o gris claro , redondas u ovales,asintomática, multiples, bilaterales, pequeñas (50- 100 micras), con frecuencia en la periferia.Pueden presentar un halo despigmentado que las rodeo o lagunas despigmentadas. Descritas en la revisión oftalmológica. Por definición deben ser 4 lesiones	Se obtendrá del expediente clínico	Cualitativa nominal	Presente =1 Ausente =0
Cancer colorrectal	Cáncer que se presenta en el colon (intestino grueso) o el recto (las últimas pulgadas del intestino grueso antes del ano)	Se obtendrá del expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Presente =1 Ausente =0

## 1. Descripción general del estudio

Se recabaron datos demográficos de sexo y edad, de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

De forma rutinaria se realizó una exploración oftalmológica completa que consistió en medición de la agudeza visual (LogMAR), evaluación de párpados, piel de los párpados y anexos; movimientos oculares, biomicroscopía con lámpara de hendidura de segmento anterior, medición de la presión intraocular mediante tonómetro de aplanación (previa instilación de tetracaína 0.5%), gonioscopía con lente Volk G-4 High Mag de 4 espejos, evaluación de cristalino y fondo de ojo (descripción de nervio óptico, mácula, vasos y periferia mediante midriasis farmacológica con tropicamida 0.8%/ fenilefrina 5%).

Se observó por medio de oftalmoscopia indirecta y con el uso de una lupa de 28 dioptrías el polo posterior y la periferia media.

Se tomaron registros fotográficos de polo posterior y retina periférica.

Para los casos dudosos se estableció realizar estudios de gabinete; tomografía de coherencia óptica de dominio espectral y ultrasonido modo A-B con la interpretación correspondiente.

## VIII. Aspectos Éticos.

La presente investigación se rige por los principios éticos de las buenas prácticas clínicas que para nuestro país están estipulados en la declaración de Helsinki, la Ley General de Salud en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

Conforme a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud , en su artículo 17 del reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigaciones para la salud, el presente ensayo es una investigación de riesgo mínimo.

El presente trabajo será evaluado por los comites de Ética e Investigación del Hospital General de México “ Dr. Eduardo Liceaga” y aplicará un consentimiento informado voluntario en donde los pacientes estarán informados de todos los procedimientos, e implicaciones de su participación en este proyecto de investigación.

## X. Recursos, financiamiento y factibilidad.

Recursos Humanos: El investigador principal, Dr. Daniel Moreno Páramo, cirujano oftalmólogo con alta especialidad en retina y vítreo es el responsable del protocolo, cuenta con amplia experiencia en el tema y ha participado en otros protocolos de investigación similares, coordinó las actividades del médico residente de oftalmología durante todo el protocolo , corrobó la exploración oftalmológica de acuerdo a los hallazgos de la exploración oftalmológica.

El investigador asociado adscrito al servicio de retina y vítreo, Dr. Miguel Ángel Jared Huerta , ayudó en las evaluaciones de los pacientes aportando su experiencia clínica y corrobó las exploraciones oftalmológicas.

El Coordinador del proyecto de investigación, el Dr. Sergio Herrero Herrera, coordinó las actividades de investigación, verificó que se cumplieran dichas actividades de acuerdo con las metas establecidas.

El investigador asociado, Dr. Carlos Alberto Milpas Muñoz, residente de oftalmología, realizó actividades clínicas y metodológicas para el interrogatorio, exploración oftalmológica, análisis de resultados clínicos, interpretación de auxiliares diagnósticos, integración diagnóstica, plan de seguimiento. Se concentró la información en una base de datos y posteriormente se realizó un análisis estadístico de dichos datos.

Recursos Físicos: Infraestructura del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”. Por parte del servicio de Coloproctología el Dr. Billy Jiménez Bobadilla, jefe de servicio de dicha unidad, aportó una base de datos que contenía información de los expedientes clínicos del servicio de coloproctología, para posteriormente su uso en este protocolo.

Recursos Materiales: Ultrasonido modo A-B, lámpara de hendidura, lentes aéreas de 90 dioptrías y 28 dioptrías, lente Volk G-4 High Mag, lente de tres espejos tipo Goldman, cartilla de Snellen de la Unidad 102 Oftalmología.

Recursos Financieros: Los gastos generados por la presente investigación fueron cubiertos de manera institucional de acuerdo a el artículo 77 bis 7 de la Ley General de Salud, cuya reciente modificación fue publicada en el Diario Oficial de la Federación el 29 de noviembre, y que precisa que la prestación gratuita de servicios de salud, medicamentos y demás insumos, toda vez que se cumplan los criterios para recibir el beneficio.

Recursos por adquirir: Ninguno.

Factibilidad: El presente estudio fue factible, ya que se contaba con los recursos necesarios en términos de infraestructura y población adecuadas para su realización.

## IX. Analisis estadístico.

El análisis estadístico se llevó a cabo con el empleo del programa IBM SPSS versión 28. Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias y porcentajes; mientras que las variables cuantitativas se emplearon medidas de tendencia central. Los resultados fueron expresados mediante tablas o gráficos. La comparación de los resultados se llevó a cabo empleando tablas cruzadas para el análisis de riesgo relativo entre lateralidad del tumor y alteraciones pigmentarias de la retina.

## X. Resultados.

En el periodo comprendido de agosto a septiembre de 2021 se realizaron exploraciones oftalmológicas a 21 pacientes con un total de 42 ojos para la identificación de alteraciones pigmentarias de la retina en pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer colorrectal, en el Hospital General de México. De los cuales el 52.4% fueron mujeres y 47.6% hombres (Tabla 1).

Sexo		
	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	11	52.4 %
Masculino	10	47.6 %
Total	21	100 %

Tabla 1. Distribución por género de pacientes con cáncer colorrectal analizados en el servicio de oftalmología del Hospital General de México.

Referente a la edad de los pacientes, se encontró en un rango entre 24 y 80 años con una mediana de 61 años  $\pm$  13.6 años, edad promedio para las mujeres de 60.3 y para los hombres de 59.2. (Figura 1).

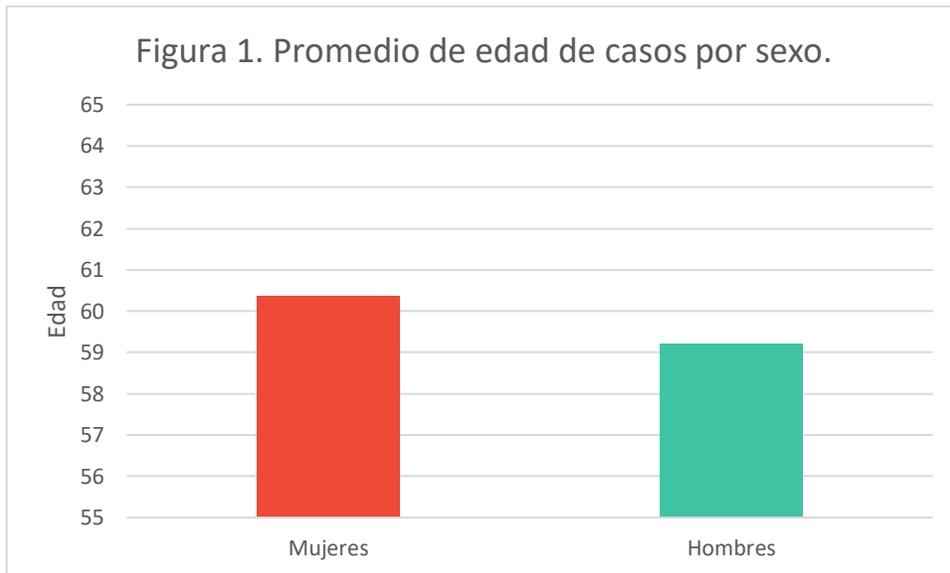


Figura 1. Promedio de edades de los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal con respecto al sexo, en el Hospital General de México.

Sólo un paciente presentó alteraciones en el polo posterior sugestivas de retinopatía hipertensiva, sin tener el diagnóstico de hipertensión arterial sistémica.

Tres pacientes presentaron una lesión de tipo hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina en un solo ojo asociado a un patrón reticular fino bilateral, el resto presentaron cambios bilaterales de tipo reticular fino inespecífico ; y un paciente tuvo afección a coroides asociando desprendimiento de la retina de tipo seroso, en el cuál fue imposible observar las características pigmentarias de la retina.

Al evaluar la frecuencia por sitio de tumor primario en los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal, se encontró que el 85.7% de los cánceres se desarrollaron en el colon izquierdo (incluido el recto), y el 14.3% en colon derecho (Figura 2).

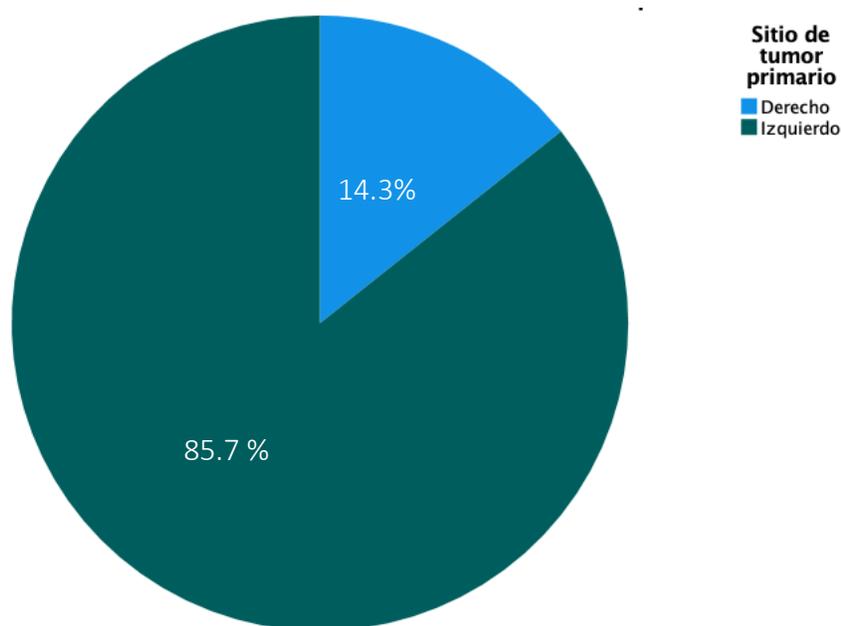
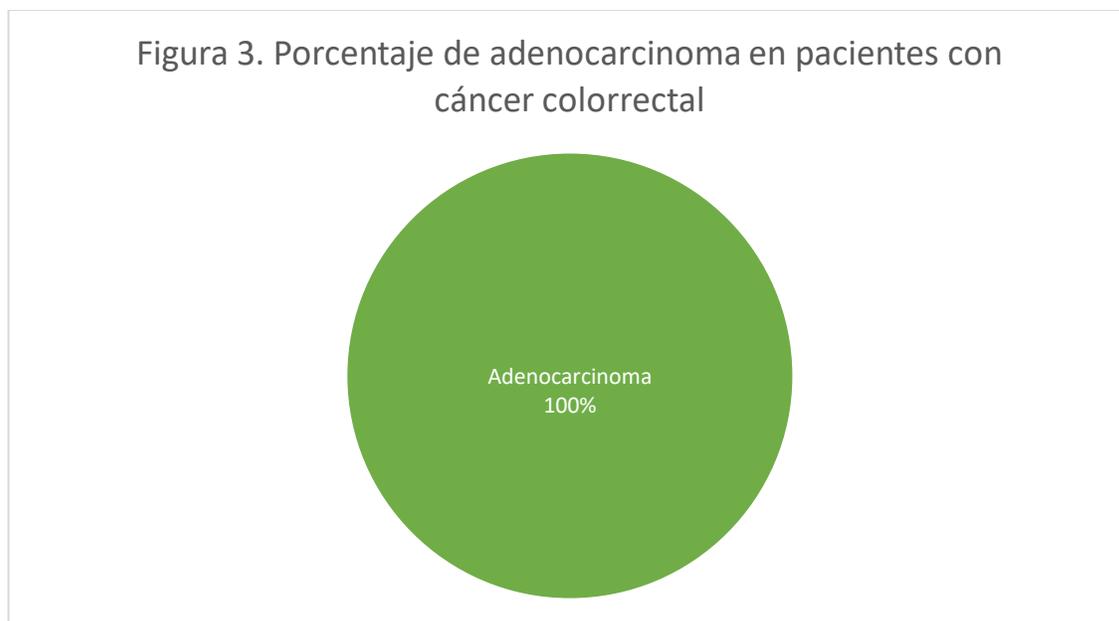


Figura 3. Distribución por sitio de desarrollo del tumor primario en los pacientes evaluados con cáncer colorrectal en el Hospital General de México.

Con referencia a la histología, el 100% de los pacientes incluidos presentaron tumores epiteliales del tipo adenocarcinoma (Tabla 2).

Histopatología		
	Frecuencia	Porcentaje
Adenocarcinoma	21	100%

Tabla 2. Frecuencia y porcentaje de adenocarcinoma en pacientes con cáncer colorrectal valorados en el servicio de Oftalmología en el Hospital General de México.



En el análisis basado en pacientes, se identificaron alteraciones pigmentarias de la retina bilaterales en 20 de los 21 pacientes (Tabla 3).

Alteraciones pigmentarias		
	Frecuencia	Porcentaje
Ausencia	1	4.8
Presencia	20	95.2
Total	21	100

Tabla 3. Frecuencia y porcentaje de detección de alteraciones pigmentarias en pacientes con cáncer colorrectal en el Hospital General de México.

Con base en el sitio de lesión primaria, el 100% de pacientes con cáncer de colon derecho (3/3) presentaron alteraciones pigmentarias de la retina, mientras que 94.4% (17/18) de los pacientes con cáncer de colon izquierdo presentaron estas alteraciones (Figura 4 y 5).

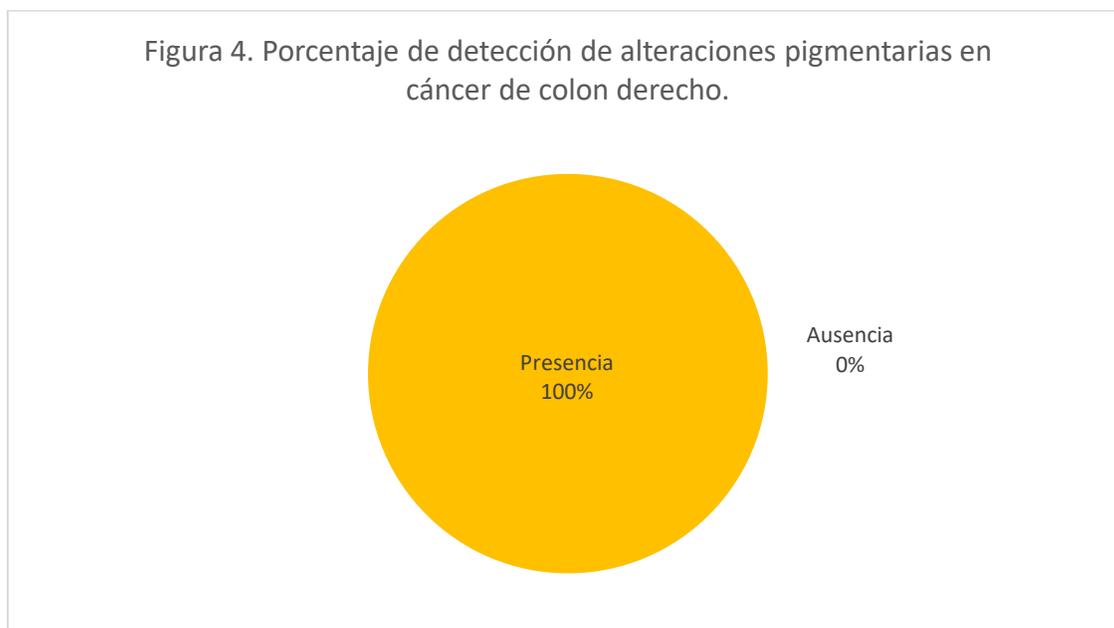


Figura 4. Porcentaje de detección de alteraciones pigmentarias en cáncer de colon izquierdo en un total de 3 pacientes evaluados en el Hospital General de México.

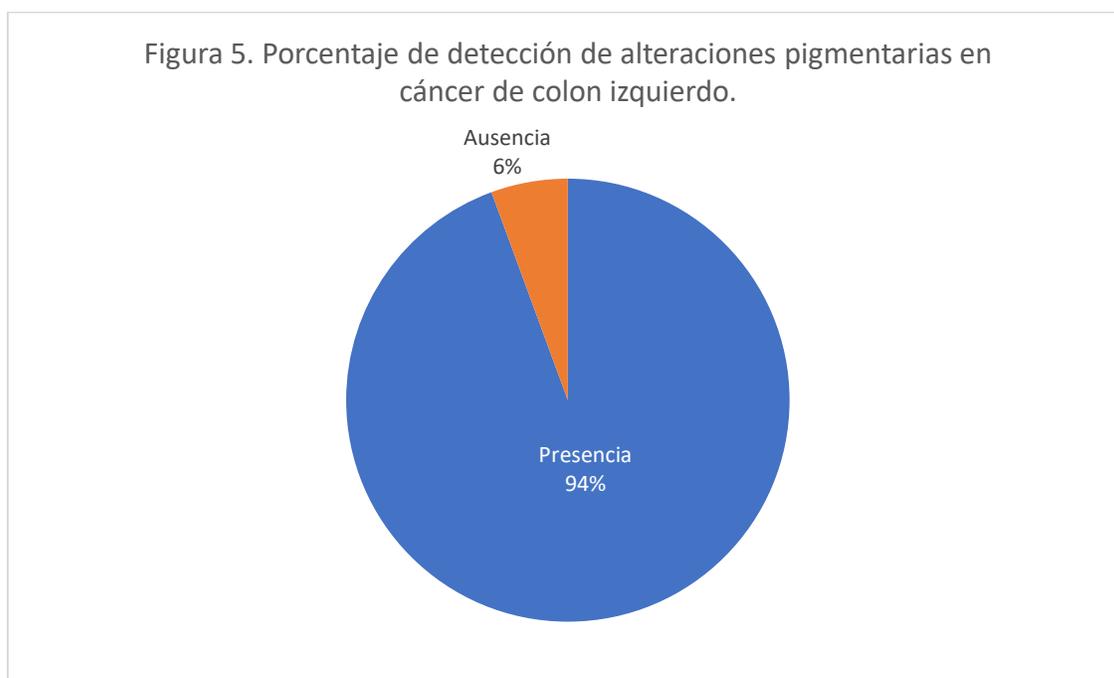


Figura 5. Porcentaje de detección de alteraciones pigmentarias en cáncer de colon izquierdo. Presencia en 17 de un total de 18 pacientes evaluados en el Hospital General de México.

Así mismo, se realizó el análisis de estimación de riesgo de alteraciones pigmentarias de la retina por sitio de tumor primario, en donde se identificó un riesgo relativo de 1.176 con un intervalo de confianza del 95% (Tabla 4). Sin embargo, para su aplicación a un comportamiento biológico, se acordó tomar como referencia el valor inferior correspondiente a 0.979 %.

Estimación de riesgo		
Intervalo de confianza de 95		
	Inferior	Superior
Para cohorte sitio de tumor primario izquierdo	1.176	0.979
Número de casos válidos	21	

Tabla 4. Estimación de riesgo de alteraciones pigmentarias de la retina en pacientes con cáncer colorrectal valorados en el servicio de Oftalmología en el Hospital General de México.

## XI Discusión.

Se encontró que veinte de los veintiún pacientes a los que se les realizó una exploración oftalmológica completa presentaron cambios pigmentarios en la media periferia de tipo granular o reticular fino de manera bilateral, un porcentaje superior a lo establecido en la hipótesis del protocolo. Cabe resaltar que no existen estudios previos que relacionen los cambios pigmentarios de la retina en pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal.

En dos pacientes se encontraron cambios adicionales reportados como hallazgos en el polo posterior; en el primer caso en relación a vasoconstricción arterial focal, dichos cambios se pueden encontrar con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada con relación a hipertensión arterial sistémica, y en el segundo en relación a infiltración coroidea y desprendimiento de retina unilateral, siendo imposible valorar detalladamente cambios pigmentarios de la retina.

Los criterios de inclusión, exclusión y eliminación establecidos fueron los correctos para tener una adecuada valoración del polo posterior en el 97% de los ojos estudiados (42 en total), de tal modo que podrían ser reproducibles en estudios similares de valoración del polo posterior.

La finalidad del presente protocolo no fue evaluar la agudeza visual, sin embargo más del 85% de los pacientes presentaban una agudeza visual mejor corregida mayor que 20/40 en la cartilla de Snellen, resultando congruente con lo descrito en la literatura debido a que estas alteraciones pigmentarias son asintomáticas.

Con relación al valor del riesgo relativo de 1.176 , es posible afirmar que los pacientes con cáncer colorrectal tienen un riesgo incrementado de presentar lesiones pigmentarias de la retina; por lo tanto se determino utilizar el valor inferior de 0.979 con un intervalo de confianza del 95% , ya que éste se ajusta más a un modelo biológico. Además dicho valor de 1.176 se podría relacionar con el número de pacientes estudiados inferior al cálculo de tamaño de la muestra , por tal motivo podría ser conveniente realizar un estudio en el futuro con un tamaño de muestra mayor.

El presente protocolo mostro buena aceptación entre los sujetos a estudiar, sin embargo la actual pandemia por la enfermedad del nuevo coronavirus SARS-CoV-2 y las condiciones generales de salud por el padecimiento de base , favorecieron el ausentismo a las valoraciones en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”,y por lo tanto no se logró valorar el número total de pacientes calculado para el tamaño de muestra.

## XII. Conclusión.

Es posible encontrar alteraciones pigmentarias del polo posterior en pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal. Se necesita una serie de pacientes más extensa que sea representativa y un seguimiento a largo plazo para evidenciar las alteraciones pigmentarias en los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal y el comportamiento de dichas lesiones a lo largo del tiempo.

### XIII. Cronograma de actividades.

ACTIVIDAD	MARZO 2021	ABRIL 2021	MAYO 2021	JUNIO 2021	JULIO 2021	AGOSTO 2021	SEPTIEMBRE 2021	OCTUBRE 2021	NOVIEMBRE 2021	DICIEMBRE 2021	ENERO 2022
DEFINICIÓN DEL TEMA	■										
PLANEACIÓN DEL TEMA DE PROTOCOLO		■									
BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE LAS REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.			■								
ENTREGA DE PROTOCOLO Y AUTORIZACIÓN DEL PROTOCOLO				■	■						
ENVÍO DE PACIENTES A OFTALMOLOGÍA					■	■					
RECOPIACIÓN DE DATOS						■					
ANÁLISIS DE RESULTADOS, DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.						■	■				
REPORTE DE IMPRESIÓN DEL TRABAJO FINAL.								■	■		
RECOLECCIÓN DE FIRMAS									■	■	

#### XIV. Referencias bibliográficas.

- 1) Sung, H., et al. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249.
- 2) Hamilton, S. R. (2006). *Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. Lyon: IARC Press; 2000. Reprinted; 2006, p. 105-43.
- 3) Torrecillas-Torres, L., et al. (2019). Recomendaciones para diagnóstico y tratamiento del cáncer de colon y recto en México. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 18(4).
- 4) Dekker, E., et al., (2019). Colorectal cancer. *The Lancet*, 394(10207), 1467–1480.
- 5) Steele, S. R., et al., (2016). *The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery*. Springer Publishing.
- 6) Dragovich, T., MD PhD. (2021, 19 julio). Colon Cancer: Practice Essentials, Background, Pathophysiology. Medscape. <https://emedicine.medscape.com/article/277496-overview>
- 7) Rex, D. K., et al., (2009). American College of Gastroenterology Guidelines for Colorectal Cancer Screening 2008. *American Journal of Gastroenterology*, 104(3), 739–750.
- 8) O’Connell, J. B., et al., (2004). Colon Cancer Survival Rates With the New American Joint Committee on Cancer Sixth Edition Staging. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, 96(19), 1420–1425.
- 9) Carsten H.M, et al., (2017). Congenital Hypertrophy of the Retinal Pigment Epithelium. (6.a ed.). Elsevier, 2090-2094.
- 10) Jankowski, J., et al., (2008). *Gastrointestinal Oncology: A Critical Multidisciplinary Team Approach* (1.a ed.). Wiley-Blackwell.
- 11) Guedes Guedes, I. I. (2020). Congenital Hypertrophy of the Retinal Pigment Epithelium (CHRPE): diagnosis and management. *Archivos de la Sociedad Canaria de Oftalmología*, 31, 12–17.
- 12) Shields, J. (2017). Tumors and Related Lesions of the Pigmented Epithelium. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. Vol. 6, No.2: 215-223.
- 13) Kasner, L., et al., (1992). A Histopathologic Study Of The Pigmented Fundus Lesions In Familial Adenomatous Polyposis. *Retina*, 12(1), 35–42.
- 14) Islam, S., et al., (2010). Congenital Hypertrophy Retinal Pigment Epithelium as a Manifestation of Colon Cancer. *American Journal of Gastroenterology*, 105(11), 2510–2511.

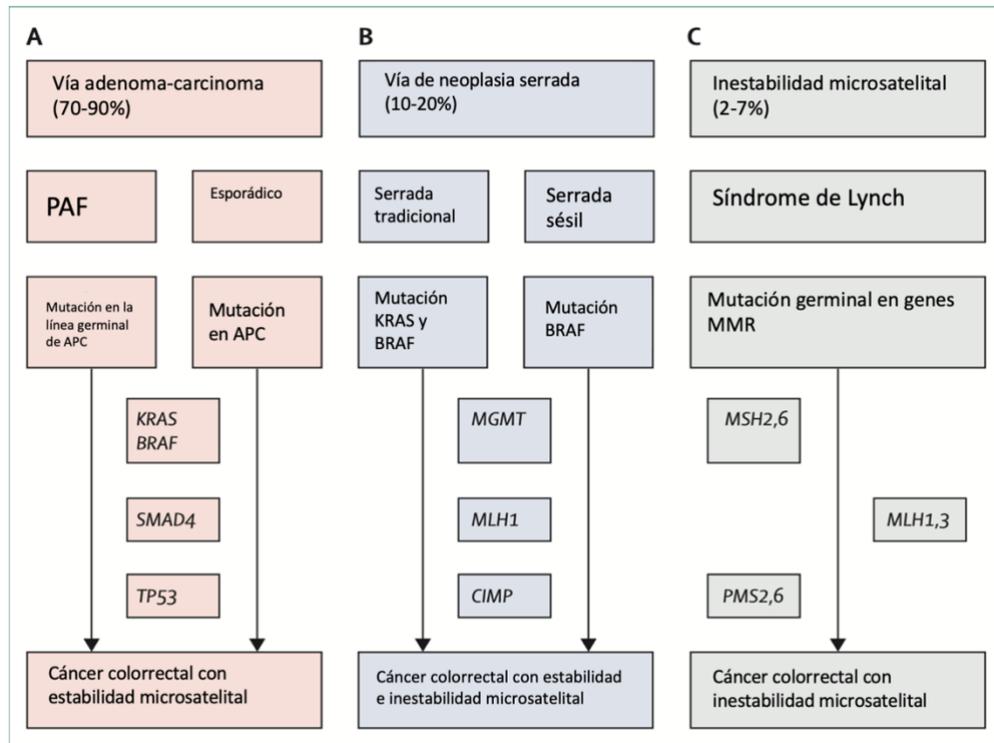
## XV Anexos.

### Anexo 1

Tumores epiteliales	Tumores no epiteliales
Papiloma de células escamosas Neoplasia intraepitelial Escamosa Glandular (adenoma) Carcinoma Carcinoma de células escamosas Carcinoma verrucoso Carcinoma basaloide de células escamosas Carcinoma de células en huso Adenocarcinoma Carcinoma adenoescamoso Carcinoma mucoepidermoide Carcinoma adenoideo quístico Carcinoma de células pequeñas Carcinoma indiferenciado Otros Tumores carcinoideos	Leiomioma Lipoma Tumores de células de la granulosa Tumores del estroma gastrointestinal Benigno Potencial maligno incierto Maligno Leiomiosarcoma Rabdomyosarcoma Sarcoma de Kaposi Melanoma maligno Otros  <b>Tumores secundarios</b>

Clasificación histopatológica de tumores colorrectales. OMS

### Anexo 2



Vías de desarrollo del cáncer colorrectal. CIMP: fenotipo metilador de islas CpG. PAF: poliposis adenomatosa familiar. MMR: mutaciones de reparación de discordancia.

Anexo 3

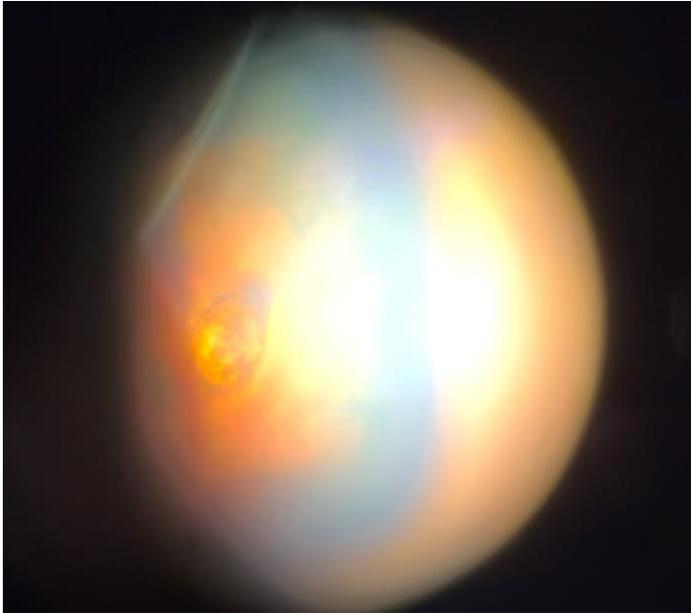


Foto 1. Lesión tipo hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina.

Anexo 4

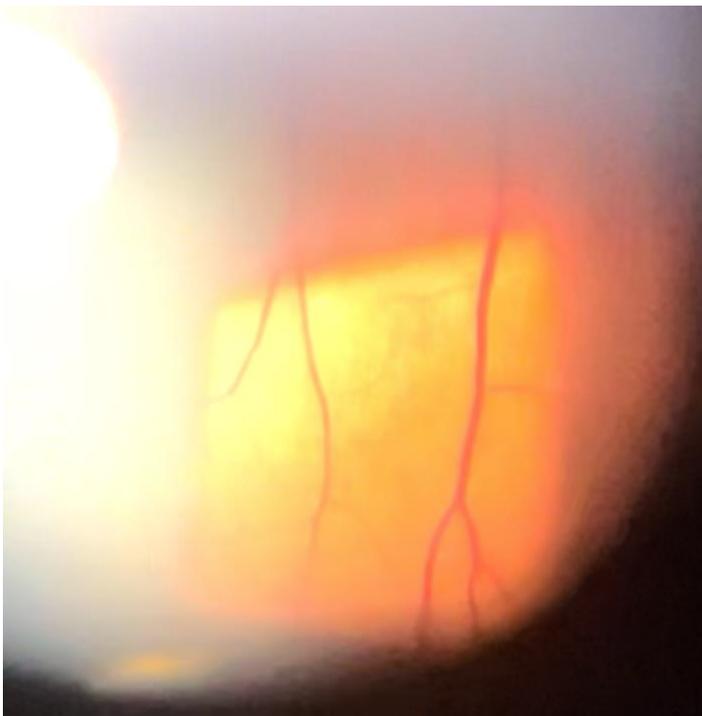


Foto2. Lesión con patrón reticular fino.