



Universidad de Valladolid

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

Facultad de Enfermería

MÁSTER ENFERMERÍA OFTALMOLÓGICA

Trabajo de Fin de Máster

Curso 2020/21

SÍNDROME DE OJO SECO EN PACIENTES ONCOLÓGICOS E INTERVENCIONES DE ENFERMERÍA

Autora: Beatriz Calle González

Tutora: Dra. Laura García Posadas

RESUMEN

Introducción: El cáncer constituye una de las principales causas de morbi-mortalidad en el mundo, con alrededor de 18 millones de nuevos casos anuales. Los avances en los tratamientos para combatir el cáncer han aumentado la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, muchos de estos tratamientos causan toxicidad en la superficie ocular y efectos adversos como síndrome de ojo seco.

Objetivo: Realizar una revisión bibliográfica sobre el síndrome de ojo seco en pacientes oncológicos, analizando la posible influencia de los tratamientos antineoplásicos sistémicos actuales en el desarrollo y/o evolución del ojo seco.

Metodología: Se ha realizado una revisión bibliográfica. Los resultados se han obtenido a través de la búsqueda en bases de datos bibliográficos, plataformas online oficiales, libros y revistas científicas.

Resultados: Los tratamientos con quimioterapia, terapias biológicas y terapias dirigidas pueden ocasionar toxicidad en la superficie ocular con reacciones adversas como síndrome de ojo seco, conjuntivitis, epífora, blefaritis, estenosis del canal lagrimal, alteraciones en el crecimiento de las pestañas y erosión corneal entre otras.

Conclusión: Aunque las reacciones adversas de la quimioterapia en la superficie ocular son poco habituales, de intensidad leve/moderada y de corta duración, pueden ocasionar trastornos agudos irreversibles. Por ello, conocer los tratamientos antineoplásicos es importante para el personal de enfermería para poder prevenir y detectar los efectos adversos y complicaciones en los pacientes.

Palabras clave: superficie ocular, síndrome del ojo seco, cáncer, efectos adversos, toxicidad ocular, tratamiento.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL	I
ÍNDICE DE TABLAS E ILUSTRACIONES.....	II
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	III
1. INTRODUCCIÓN	1
2. JUSTIFICACIÓN	2
3. OBJETIVOS	2
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	3
4.1 Criterios de Inclusión.....	3
4.2 Criterios de Exclusión	3
4.3 Estrategia de Búsqueda	4
4.4 Consideraciones Ético-Legales	4
5. RESULTADOS	5
5.1 Resultados de la Búsqueda Bibliográfica.....	5
5.2 Superficie Ocular	5
5.2.1 La película lagrimal	6
5.2.2 Unidad Funcional Lagrimal	7
5.3 Síndrome del Ojo Seco.....	7
5.3.1 Epidemiología del SOS	8
5.3.2 Fisiopatología del SOS	8
5.3.3 Sintomatología del SOS.....	9
5.3.4 Factores de riesgo del SOS.....	9
5.3.5 Clasificación del SOS.....	11
5.3.6 Diagnóstico del SOS: Pruebas complementarias.....	12
5.3.7 Tratamiento del SOS	14
5.3.8 Calidad de vida en el paciente con SOS.....	15
5.4 Tratamientos antineoplásicos sistémicos	15
5.4.1 Quimioterapia	16
5.5 Efectos de los quimioterápicos sistémicos sobre la superficie ocular.....	17
5.5.1 Fármacos citotóxicos.....	17
5.5.2 Terapias biológicas y Terapia molecular dirigida.....	21
5.5.3 Efectos adversos en la superficie ocular por tratamientos sistémicos antineoplásicos según principios activos	24

6. DISCUSIÓN.....	25
7. INTERVENCIONES DE ENFERMERÍA	27
8. FORTALEZAS, DEBILIDADES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	29
8.1 Fortalezas del Estudio	29
8.2 Debilidades del Estudio.....	29
8.3 Futuras Líneas de Investigación.....	29
9. CONCLUSIONES	30
BIBLIOGRAFIA	31
ANEXOS.....	35

ÍNDICE DE TABLAS E ILUSTRACIONES

Tabla 1: Componentes de la pregunta PICOT	4
Tabla 2: Factores de riesgo de desarrollar SOS	10
Tabla 3: Enfermedades asociadas con el ojo seco no asociado al Síndrome de Sjögren	11
Tabla 4: Causas del SOS de tipo evaporativo	11
Tabla 5: Tabla 5: Clasificación según la clínica del SOS	12
Tabla 6: Aspectos a considerar en la elaboración de la Anamnesis.....	12
Tabla 7: Recomendaciones de tratamiento para el SOS según gravedad. SESOC	15
Tabla 8: Agentes alquilantes.....	18
Tabla 9: Antibióticos Citotóxicos	19
Tabla 10: Antimetabolitos	19
Tabla 11: Alcaloides Vegetales.....	20
Tabla 12: Anticuerpos Monoclonales.....	21
Tabla 13: Inhibidores de la Tirosina-Quinasa (TKI).....	23
Tabla 14: Efectos adversos en la superficie ocular por tratamientos sistémicos antineoplásicos según principios activos.....	24
Ilustración 1: Unidad Funcional Lagrimal.....	7
Ilustración 2: Fases del ciclo celular y fármacos que actúan sobre ellas	17

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AAO: American Academy of Ophthalmology

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

ARN: Ácido Ribonucleico

CEIm: Comité de Ética de la Investigación con medicamentos

CIMA: Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

DEQ: Dry Eye Questionnaire

DEW: International Dry Eye Workshop

DGM: Disfunción de las Glándulas de Meibomio

EGFR: Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico

HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano

LASIK: Queratomileusis in situ asistida con láser

NIBUT: Tiempo de ruptura de la película lagrimal no invasivo

OSDI: Ocular surface disease index

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

SESOC: Sociedad Española de Superficie Ocular y Córnea

SOS: Síndrome o enfermedad del ojo seco

TBUT: Tiempo de ruptura de la película lagrimal

TFOS: Tear Film and Ocular Surface Society

TKI: Inhibidor de Tirosina-Quinasa

UFL: Unidad funcional lagrimal

VEGF: Factor de Crecimiento Endotelial Vascular

1. INTRODUCCIÓN

El síndrome o enfermedad del ojo seco (SOS) es una enfermedad multifactorial de la superficie ocular, muy frecuente entre la población de avanzada edad y en mujeres con menopausia. Los síntomas más frecuentes son sensación de cuerpo extraño, visión borrosa y dolor, aunque en ocasiones cursa de forma asintomática. El SOS es motivo de consulta frecuente ya que los síntomas pueden llegar a interferir en las actividades cotidianas del paciente y afectar a su calidad de vida (1).

El cáncer constituye una de las principales causas de morbi-mortalidad en el mundo, con alrededor de 18 millones de nuevos casos anuales y con estimaciones de que en dos décadas existirá un aumento de casos nuevos de hasta 29 millones.

En España, el cáncer alcanza una incidencia superior a 270.000 casos anuales, con un aumento progresivo de casos en las últimas décadas probablemente debido al aumento poblacional, el envejecimiento de la población, la exposición a múltiples factores de riesgo como el tabaco, el alcohol, la obesidad, el sedentarismo y la contaminación, entre otros. Los programas de detección precoz del cáncer, como el de mama, colorrectal, cérvix y próstata, son herramientas fundamentales para lograr una mayor supervivencia reduciendo la mortalidad (2).

Los avances en terapias para combatir el cáncer han duplicado la supervivencia de los pacientes en los últimos 40 años con tratamientos multidisciplinarios que combinan la quimioterapia, la radioterapia, la inmunoterapia, terapias dirigidas, terapia hormonal, terapia laser, terapia fotodinámica, crioterapia y cirugía para combatir la enfermedad. La supervivencia neta durante el periodo 2008-2013 entre los pacientes diagnosticados de cáncer en nuestro país a 5 años fue del 55,3% en hombres y del 61,7% en mujeres (2).

El sistema ocular posee un alto grado potencial de sensibilidad a sustancias tóxicas que ocasionar daños agudos y crónicos en el paciente. Conocer y anticiparse a las reacciones adversas por parte del personal de enfermería, oncólogos y oftalmólogos puede mejorar la calidad de vida del paciente (3).

2. JUSTIFICACIÓN

El aumento de nuevos tratamientos antineoplásicos prolonga la vida de los pacientes oncológicos, pero también pueden producir un daño orgánico agudo o crónico debido a la toxicidad de los medicamentos empleados.

Los efectos adversos más frecuentes por los tratamientos oncológicos son la toxicidad medular que puede cursar con trombocitopenia y anemia, mucositis, emesis, estreñimiento, diarrea y toxicidades cutáneas, como el rash cutáneo, fragilidad, decoloración de las uñas etc. Sin embargo, la toxicidad ocular, a pesar de su importancia, no figura descrita entre los efectos adversos más frecuentes, dificultando con ello su evaluación. Por ello, es necesario realizar una búsqueda detallada de la información publicada sobre toxicidad ocular de tratamientos oncológicos, para poder agruparla y analizarla, lo que permitirá comprender mejor sus consecuencias y resolverlos de forma precoz.

3. OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Realizar una revisión bibliográfica sobre el síndrome de ojo seco en pacientes oncológicos, analizando la posible influencia de los tratamientos antineoplásicos actuales en el desarrollo y/o evolución del ojo seco.

Objetivos secundarios:

- Profundizar sobre el síndrome del ojo seco, con la finalidad de conocer la etiología, fisiopatología, síntomas e impacto en la calidad de vida del paciente
- Analizar las técnicas de diagnóstico y los tratamientos actuales en el síndrome del ojo seco.
- Conocer las intervenciones de enfermería asociadas al síndrome del ojo seco en pacientes oncológicos.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión bibliográfica a través de bases de datos, libros, páginas web y revistas oficiales de oftalmología, oncología y enfermería.

Bases de datos bibliográficos: Pubmed, Elsevier, ScienDirect y Dialnet, Fistera.

Plataformas online oficiales: SESOC (Sociedad Española de Superficie Ocular y Córnea), TFOS DEWS II REPORT, SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica), CIMA (Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios)

Revistas oficiales: Journal of American Academy of Ophthalmology (AAO), Sociedad Oftalmológica de Madrid, Revista Cubana de Oftalmología, Sociedad Canaria de Oftalmología.

Libros: Ginecología de Willians, Principios de Medicina Interna de Harrison

4.1 Criterios de Inclusión

En la primera búsqueda se incluyeron todos los artículos relevantes para el estudio, mediante los resúmenes. Para acotar la búsqueda se seleccionaron los artículos en base a los criterios de inclusión y exclusión.

- Artículos referentes a los tratamientos antineoplásicos sistémicos en relación con la toxicidad en la superficie ocular y el síndrome del ojo seco.
- Bibliografía publicada en castellano y en inglés desde el año 2003.
- Artículos con acceso gratuito y texto completo

4.2 Criterios de Exclusión

- Artículos referentes a efectos adversos de tratamientos antineoplásicos locales y no relacionados con la toxicidad ocular.
- Artículos sobre la toxicidad ocular en otros segmentos del ojo distintos a la superficie ocular.
- Bibliografía publicada en otros idiomas distintos al castellano e inglés y anterior al año 2003.
- Artículos que no tuvieran acceso gratuito ni texto completo.

4.3 Estrategia de Búsqueda

Para responder a la pregunta de investigación basada en la evidencia científica se utilizó el formato PICOT. (Tabla 1)

Tabla 1: Componentes de la pregunta PICOT. Fuente: Elaboración propia

Pregunta PICOT		
P	Pacient / Pacientes	Enfermos oncológicos
I	Intervention / Intervención	Tratamientos antineoplásicos
C	Comparison / Comparación	La no aplicación tratamientos antineoplásicos
O	Outcomes / Resultados	Síndrome de ojo seco y otras alteraciones en la superficie ocular
T	Time / Tiempo	Publicaciones desde 2003 hasta la actualidad

La pregunta PICOT utilizada para este estudio es ¿En pacientes oncológicos (P), con tratamientos antineoplásicos (I) se desarrolla síndrome del ojo seco y otras alteraciones de la superficie ocular (O)?

Se utilizaron las siguientes palabras clave/ *keywords*: superficie ocular/ *ocular surface*, síndrome del ojo seco/ *dry eye disease*, cáncer/ *cancer*, efectos adversos/ *side effects*, toxicidad ocular/ *ocular toxicity*, tratamiento/ *treatment*.

4.4 Consideraciones Ético-Legales

Este estudio cuenta con la aprobación de la Comisión de Investigación del IOBA (Anexo I) y con la autorización del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Área de Salud Este de Valladolid (Anexo II).

5. RESULTADOS

5.1 Resultados de la Búsqueda Bibliográfica

Se han encontrado un total de 158 artículos publicados de los cuales se han seleccionado 23 para la realización del análisis. El resto se eliminaron por no cumplir los criterios de inclusión o estar duplicados. También se ha consultado bibliografía adicional que finalmente no se ha podido incluir en la revisión.

5.2 Superficie Ocular

La superficie ocular está compuesta por la córnea, la conjuntiva, los párpados, y el sistema lagrimal, que actúan de forma conjunta para proporcionar protección fisiológica, anatómica e inmunológica al ojo. Las lágrimas son las encargadas de mantener la hidratación de la superficie ocular de forma continua. La secreción y distribución de la lágrima se regula mediante mecanismos homeostáticos en respuesta a señales enviadas desde la superficie ocular. En el SOS existe un fallo en alguno de estos mecanismos que provoca la inestabilidad de la película lagrimal desencadenando una respuesta inflamatoria en la superficie ocular (4). El aparato lagrimal está compuesto por dos estructuras, el aparato secretor (glándula lagrimal principal y glándulas accesorias) y el aparato excretor o vías de drenaje de la lágrima. La glándula lagrimal principal, está formada por dos lóbulos: un lóbulo orbitario de mayor tamaño y un lóbulo palpebral de menor tamaño situado al lado del saco conjuntival. Los conductos de la glándula principal desembocan en el fondo de saco superior mediante 6-12 orificios. Las glándulas accesorias están formadas por las glándulas de Krause, con alrededor de 40 en el fondo de saco superior y 6-8 en el fondo de saco inferior, y glándulas de Wolfring situadas en los párpados superiores e inferiores (1,4).

Las vías de drenaje o aparato excretor están formadas por unas estructuras comunicadas entre sí, que se encargan de evacuar la lágrima hacia las fosas nasales. Los puntos lagrimales, se encuentran situados en los extremos mediales de cada párpado y se comunican con los canaliculos lagrimales, formados por una parte horizontal y otra vertical o ampolla. Las partes horizontales de los canaliculos lagrimales inferiores y superiores se unen entre sí formando un canalículo común que comunica con el saco lagrimal mediante la válvula de Rosenmüller que imposibilita el reflujo lagrimal. Existen casos (10%), en los que los canaliculos inferiores y superiores drenan de forma individual. El

saco lagrimal se comunica con el conducto nasolagrimal hasta el meato nasal inferior, regulado por la válvula de Hasner (1,4,5).

La producción de la lágrima se consigue con la estimulación de la glándula principal, mediante un arco reflejo en el que intervienen la propia glándula, el nervio trigémino, el tronco encefálico, el nervio facial y la córnea. Otras estructuras implicadas en la secreción de la lagrima son las glándulas de Meibomio, reguladas por factores de crecimiento, hormonas y otros factores, son glándulas sebáceas de estructura alargada que están situadas en el tarso de ambos párpados con orificios de salida en el borde palpebral y que son la fuente principal de lípidos de la lagrima. La glándula de Zeiss, las células caliciformes, las glándulas de Henle y las de Moll también están implicadas en su producción.

5.2.1 La película lagrimal

La lágrima posee funciones ópticas, antimicrobianas, metabólicas y de barrido de la superficie ocular. Constituye el primer elemento refractivo del ojo, con un PH de entre 6,5-7,6, una osmolaridad entre 310-334 mOsm y está formada por 3 capas:

Capa lipídica o anterior: compuesta por triglicéridos, colesterol y ácidos grasos, recubre la capa acuosa y retrasa la evaporación de la lágrima, además estabiliza la película lagrimal y sirve como lubricante entre la córnea y los párpados. Esta capa se produce en gran parte por las glándulas de Meibomio y una pequeña parte por la glándula de Zeiss.

Capa acuosa o intermedia: su composición es agua hasta un 98%, electrolitos, péptidos y proteínas y metabolitos y es la de mayor espesor. Formada por la secreción de la glándula principal en su mayor parte y por las glándulas lagrimales accesorias de Wolfring y Krause, su función es la de aporte de oxígeno y nutrientes a la córnea, prevención de infecciones, lubricación y limpieza de partículas pequeñas.

Capa de mucina: Su contenido proviene de las células caliciformes de la conjuntiva y de las células epiteliales conjuntivales y corneales. Su función es nutrir el epitelio corneal y actuar como barrera frente a microorganismos y partículas extrañas. También mantiene el ojo húmedo al distribuir la capa acuosa en la superficie ocular.

La homeostasis de la película lagrimal depende del equilibrio en la composición de líquidos y tejidos que la componen y su correcto funcionamiento. La unidad funcional lagrimal (UFL), es la encargada de mantener la homeostasis funcional lagrimal y crear una barrera de protección, lubricación y un ambiente idóneo para la renovación de las células epiteliales de la córnea (1,4,5).

5.2.2 Unidad Funcional Lagrimal

La UFL está compuesta por la superficie ocular, las glándulas lagrimales principales y accesorias, los párpados y los nervios motores y sensoriales conectados mediante el arco reflejo, de forma que el V par craneal regula la vía aferente y el VII par craneal regula la composición de la lágrima manteniendo el equilibrio de sus capas. (Ilustración 1). Las terminaciones motoras se encargan de aspectos hemodinámicos como la distribución, el aclaramiento y la evaporación de la lágrima. La pérdida de la homeostasis se considera la base del desarrollo del síndrome del ojo seco (4,5,6).

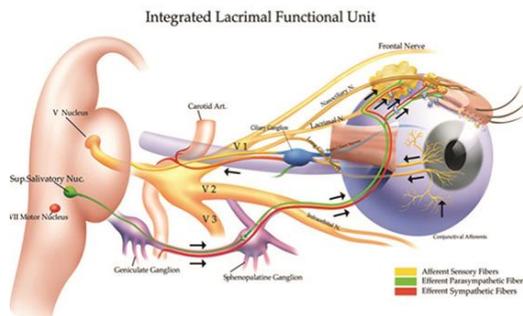


Ilustración 1: Unidad Funcional Lagrimal. Extraído de TFOS DEW II

5.3 Síndrome del Ojo Seco

La última actualización emitida por la organización internacional de expertos Tear Film and Ocular Surface Society (TFOS) en su último informe del 2017 del International Dry Eye Workshop (DEWS II) define como síndrome o enfermedad del ojo seco (SOS) a *“una enfermedad multifactorial de la superficie ocular, que se caracteriza por una pérdida de la homeostasis de la película lagrimal y que va acompañada de síntomas oculares, en la que la inestabilidad e hiperosmolaridad de la superficie ocular, la inflamación y daño de la superficie ocular, y las anomalías neurosensoriales desempeñan papeles etiológicos”* (4).

5.3.1 Epidemiología del SOS

El SOS afecta a entre un 10-20% de la población mundial con más incidencia entre los países orientales y motivo frecuente de consulta en oftalmología.

En estudios epidemiológicos de prevalencia realizados, se han utilizado diferentes criterios basados en síntomas y signos, solo signos o solo síntomas, arrojando resultados heterogéneos. Según los últimos estudios de prevalencia reportados por TFOS DEWS II, la prevalencia varió entre un 5-50% donde el diagnóstico se basó en síntomas con o sin signos asociados (2).

Sin embargo, la prevalencia en estudios basados solo en síntomas alcanzó cifras de hasta un 75% y de entre un 8,7-30,1% entre personas con signos y síntomas.

La prevalencia del SOS es mayor entre la población adulta mayor de edad, con un aumento significativo asociado a la edad y al sexo, con mayor prevalencia entre mujeres y mayores de 50 años (1,4).

La Disfunción de las Glándulas de Meibomio (DGM) es la principal causa del ojo seco evaporativo y se clasifica en 3 grupos: hipersecretora, hiposecretora y obstructiva, siendo esta última la más frecuente con una prevalencia de entre el 38-68%.

5.3.2 Fisiopatología del SOS

El SOS es un trastorno multifactorial, que se caracteriza por la inestabilidad de la película lagrimal y la hiperosmolaridad de la lágrima, aunque existen otros mecanismos implicados en menor grado como la inflamación de la superficie ocular y la apoptosis celular.

La osmolaridad lagrimal puede variar por diversos factores como el intervalo del parpadeo, el ancho de la apertura palpebral, las condiciones ambientales y la estabilidad de la película lagrimal (4,6).

En las fases iniciales de la enfermedad, el ojo activa mecanismos compensatorios. A largo plazo, estos mecanismos pueden fallar y producir un círculo vicioso, con aumento de la evaporación de la lágrima debido a la inestabilidad lagrimal provocada por la hiperosmolaridad lagrimal. La hiperosmolaridad produce un daño en la superficie ocular que desencadena una cascada inflamatoria que produce apoptosis celular e inflamación afectando a la película lagrimal (1).

El SOS es uno de los principales motivos de consulta médica, no obstante, su incidencia y prevalencia pueden ser mayor de lo estimado en estudios epidemiológicos realizados, ya que un alto porcentaje de los pacientes que sufren la enfermedad pueden cursarla de forma asintomática.

5.3.3 Sintomatología del SOS

El SOS se caracteriza por una serie de síntomas o signos que no siempre se manifiestan de igual forma entre los pacientes, y otras cursa de forma asintomática (4,7).

Síntomas: El paciente manifiesta gran incomodidad y sensación de visión borrosa.

- Sensación de cuerpo extraño
- Irritación ocular
- Sequedad ocular al levantarse por la mañana que dificulta abrir los ojos
- Fatiga ocular
- Picor y escozor
- Alteraciones visuales de forma fluctuante

Si además existe afectación corneal, existirá una fotofobia moderada o intensa con o sin lagrimeo.

Signos:

- En las fases iniciales se puede observar enrojecimiento, irregularidades en el borde palpebral, menisco lagrimal disminuido, signos de blefaritis, secreción blanquecina, pequeñas burbujas, restos orgánicos y escamas en el borde libre.
- La queratitis *punctata* es el signo más frecuente en el ojo seco; se observa un gran enrojecimiento conjuntival, aumento de la secreción blanquecina, visión borrosa debido al edema y epífora.
- En SOS muy avanzados, puede aparecer queratitis filamentosa, que se observa como una secreción mucosa, seca y filamentosa pegada a la córnea

5.3.4 Factores de riesgo del SOS

La máxima producción de la lágrima se produce a lo largo de la segunda década de la vida. A partir de entonces, va disminuyendo progresivamente a lo largo de

los años (4,5). Además de la edad, otros factores como el sexo, la raza, o condiciones ambientales influyen también en el desarrollo del SOS (Tabla 2).

Tabla 2: Factores de riesgo de desarrollar SOS

Edad	Asociado al envejecimiento
Sexo	Sexo femenino y en la menopausia
Raza	Mayor porcentaje en la raza asiática
Disfunción de las glándulas de Meibomio	Causa más común del SOS (hasta un 80%)
Ambientales	Altas temperaturas, viento, baja humedad
Ocupacionales	Trabajos que requieran alta atención visual
Nutricionales	Dieta pobre en ácidos grasos omega-3
Hormonales	Deficiencia androgénica
Uso de fármacos sistémicos	Betabloqueantes, isotretinoína, amiodarona, interferón, diuréticos, ansiolíticos, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, antiparkinsonianos, antihistamínicos, anticolinérgicos, espasmolíticos, anticonceptivos orales, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal sustitutiva postmenopáusica.
Uso de fármacos tópicos	Colirios o pomadas oculares (anestésicos, antimicrobianos, corticoides etc.)
Uso de lentes de contacto	
Cirugía refractiva	LASIK (queratomileusis in situ asistida con láser)
Enfermedades	Parkinson, Diabetes mellitus, Síndrome de Sjögren, Rosácea, Blefaritis y Disfunción de la glándula tiroidea entre otras

Durante la pandemia actual de Covid-19, se ha descrito como factor de riesgo el uso de la mascarilla facial tiempo prolongado, con un aumento de sequedad e irritación ocular en personas que anteriormente no habían padecido de ojo seco, como personal sanitario y personas inmunodeprimidas. La causa parece estar asociada al aumento del flujo de aire hacia la superficie ocular, que acelera la evaporación de la lágrima (8).

5.3.5 Clasificación del SOS

Los sistemas de clasificación del SOS mejoran la asistencia del paciente y sirven para establecer el diagnóstico y el tratamiento más adecuado.

Clasificación etiopatogénica

Acuodeficiente o cuantitativa: debido a una disminución de la producción de la lágrima. Las causas más frecuentes son (4,9):

- Síndrome de Sjögren, enfermedad crónica autoinmune que afecta a ojos y boca provocada por la destrucción de las glándulas exocrinas.
- No Sjögren (Tabla 3)

Tabla 3: Enfermedades asociadas con el ojo seco no asociado al Síndrome de Sjögren

Deficiencias primarias de la glándula lagrimal	Deficiencias secundarias de la glándula lagrimal	Obstrucción de los conductos de la glándula lagrimal	Hiposecreción refleja
Ojo seco relacionado con la edad	Infiltración de la glándula lagrimal	Penfigoide cicatricial y penfigoide de la membrana mucosa	Bloqueo sensorial reflejo
Disautonomía familiar	Linfoma	Tracoma	Diabetes
Alacrimia congénita	Sarcoidosis	Quemaduras químicas y térmicas	Queratitis neurotrófica
	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida	Eritema multiforme	Uso de lentes de contacto
	Ablación de la glándula lagrimal		Bloqueo motor reflejo
	Enfermedad de injerto contra huésped		Neuromatosis múltiple
	Denervación de la glándula lagrimal		Daño en el VII par craneal
			Exposición a medicamentos sistémicos

Evaporativa o cualitativa: alteración de la composición de la lágrima. (Tabla 4)

Tabla 4: Causas del SOS de tipo evaporativo

Causas Intrínsecas	Causas Extrínsecas
Disfunción de las glándulas de Meibomio (psoriasis, dermatitis seborreica y rosácea)	Trastorno de la superficie ocular
Trastorno de la apertura de los párpados (proptosis en Enfermedad de Graves-Basedov, parálisis del VII par)	Lentes de contacto
Baja frecuencia del parpadeo	Déficit de vitamina A
	Fármacos

Mixta: puede presentarse al inicio de la enfermedad o conforme avancen algunos de los dos tipos principales.

Clasificación según la clínica del SOS (4,9,10).

Tabla 5: Tabla 5: Clasificación según la clínica del SOS

Grado I o subclínico	Aparecen síntomas de sequedad ocular en casos de sobreexposición
Grado II o leve	Los síntomas aparecen en condiciones ambientales normales
Grado III o medio	Aparecen signos reversibles asociados a los síntomas
Grado IV o grave	Los signos que aparecen son de carácter irreversible
Grado V o incapacitante	Los signos son de carácter irreversible y existe una pérdida de visión de forma permanente

5.3.6 Diagnóstico del SOS: Pruebas complementarias

Para establecer el diagnóstico del SOS es necesario realizar una anamnesis al paciente y cuestionarios de sintomatología de forma previa al resto de pruebas, para poder estandarizar y cuantificar los resultados.

Anamnesis: intensidad y duración de los síntomas oculares como visión borrosa, sensación de cuerpo extraño de quemazón o picor, irritación, dolor, fotofobia y mejora de la visión tras el parpadeo (1). (Tabla 6)

Tabla 6: Aspectos a considerar en la elaboración de la Anamnesis

HISTORIA MÉDICA	ASPECTOS OCULARES
Menopausia	Antecedentes de enfermedades de la superficie ocular
Tabaquismo	Uso de lentes de contacto
Traumatismos (térmicos, mecánicos y químicos)	Antecedentes de cirugía ocular o palpebral
Atopia	Conjuntivitis alérgica
Uso de fármacos sistémicos	Uso de tratamientos tópicos, frecuencia, duración, efectos y si contienen o no conservantes (lágrimas artificiales, tratamientos del glaucoma, corticoesteroides, antihistamínicos etc.)
Antecedentes de enfermedades inflamatorias sistémicas	Parálisis facial
Infecciones víricas crónicas	
Trastornos neurológicos	
Higiene facial y palpebral	
Sensación de boca seca	
Cansancio	
Dolores articulares y musculares	
Intervenciones quirúrgicas de cabeza y cuello	

Cuestionarios de sintomatología: los más utilizados son el cuestionario *Ocular Surface Disease Index* (OSDI), que a través de 12 preguntas mide la calidad de vida relacionada con la visión, la frecuencia de los síntomas y los factores medioambientales que los desencadenan, y el cuestionario *Dry Eye Questionnaire* (DEQ-5) por su capacidad discriminatoria y su corta duración (4). Además de la anamnesis y los cuestionarios al paciente, es recomendable realizar una exploración con lámpara de hendidura y una exploración ocular externa para conocer otras alteraciones de la superficie ocular (11).

- Aumento de la frecuencia del parpadeo y/o blefarospasmos
- Falta de brillo en los ojos
- Congestión conjuntival querática y periquerática
- Inflamación de los bordes palpebrales
- Restregamiento repetitivo de los ojos, etc.

Agudeza visual funcional y sensibilidad al contraste: aunque la agudeza visual puede ser normal en pacientes con SOS, la agudeza visual funcional puede estar disminuida en actividades como conducir o leer. La agudeza visual funcional se mide después de mantener los ojos abiertos y sin parpadear 10-20 segundos mediante el sistema de optotipos de Landolt (11).

Tiempo de ruptura de la película lagrimal (TBUT): es la prueba más utilizada para medir la estabilidad lagrimal. Se mide el intervalo de tiempo entre un parpadeo completo y la primera rotura de la película lagrimal. La técnica consiste en aplicar fluoresceína en la superficie ocular y examinar el ojo, sin parpadear, con un filtro azul en la lámpara de hendidura hasta que aparezcan áreas oscuras que indica la ruptura de la lágrima. Se considera TBUT normal a mayor de 10 segundos (1,9).

Tinción de superficie ocular con fluoresceína: prueba de diagnóstico muy utilizada para el diagnóstico del SOS que detecta los defectos del epitelio corneal, los filamentos mucosos y el tamaño del menisco corneal. Posee una sensibilidad de un 72,2% y una especificidad de un 61,6% en pacientes con síndrome de Sjögren, pero el valor diagnóstico para pacientes con SOS leve y moderada es menor ya que la fluoresceína reduce la estabilidad de la película lagrimal. La prueba consiste en aplicar fluoresceína en la superficie ocular y

mediante una luz amarilla a través de un filtro, se evalúa el área de tinción amarilla punteada. Se valora con el esquema Oxford.

Tinción de la superficie ocular con verde lisamina: es un derivado de la fluoresceína que permite visualizar los filamentos de mucina de la película lagrimal y las células degeneradas de la superficie ocular. Se valora con el esquema de Oxford.

Tiempo de ruptura de la película lagrimal no invasivo (NIBUT): prueba que permite visualizar el espesor de la capa lipídica de la película lagrimal mediante instrumentos que proyectan luz blanca difusa sobre la superficie ocular sin la necesidad de utilizar fluoresceína (1,12).

Test de Schirmer: evalúa la producción de las lágrimas. Se realiza mediante unas tiras milimetradas colocadas en la mitad exterior del párpado inferior. El paciente debe de estar 5 minutos con los ojos cerrados antes de visualizar el resultado. Puede realizarse con o sin anestesia (1).

Evaluación de las Glándulas de Meibomio: mediante esta prueba pueden evaluarse la calidad, el volumen y la calidad de expresión de secreción de las glándulas de Meibomio. La meibometría analiza el volumen de lípidos en la secreción a partir de una muestra tomada en el tercio central del párpado inferior (1).

Otras pruebas: Valoración del menisco lagrimal, Variabilidad de la osmolaridad lagrimal, Osmolaridad lagrimal, Test de Rojo Fenol, Tinción de la superficie ocular con Rosa de Bengala, Estudio histológico mediante citología de impresión conjuntival (13).

5.3.7 Tratamiento del SOS

El tratamiento para el SOS variará en función de la gravedad y del tipo de ojo seco del paciente (Tabla 7).

Las lágrimas artificiales son la base del tratamiento, aportan lubricación a la superficie ocular, sustituyen componentes deficitarios de la lágrima, y reducen la inflamación y la osmolaridad de la película lagrimal (1).

Tabla 7: Recomendaciones de tratamiento para el SOS según gravedad. SESOC

SEGÚN NIVEL DE GRAVEDAD	RECOMENDACIÓN DE TRATAMIENTO
1	<ul style="list-style-type: none"> • Uso de sustitutivos lagrimales • Modificación condiciones ambientales y de la dieta • Higiene/terapia lagrimal • Eliminación de tratamientos locales y sistémicos causantes
2	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento antibiótico • Tratamiento antiinflamatorio • Secretagogos • Dispositivos de calentamiento palpebral
3	<ul style="list-style-type: none"> • Derivados hemáticos (Suero autólogo) • Tapones lagrimales permanentes • Lentes de contacto terapéuticas • Oclusión permanente de los puntos lagrimales
4	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamientos antiinflamatorios sistémicos • Estrategias quirúrgicas (tarsorrafia, trasplante de glándulas salivares)

5.3.8 Calidad de vida en el paciente con SOS

El SOS afecta de forma significativa en la calidad de vida del paciente y existe una sobrecarga económica debido a los tratamientos para paliar los síntomas.

Existe una fuerte relación entre el SOS y la depresión, ansiedad, estrés psicológico severo y estado de ánimo depresivo entre los pacientes diagnosticados con síntomas, precisando asesoramiento psicológico (14).

En un estudio realizado mediante encuesta, con puntajes de utilidad (1= salud perfecta y 0= muerte) entre pacientes con SOS leve, moderado y severo, se observó que el impacto entre la calidad de vida de los pacientes (0,78-0,72) es muy similar al de pacientes que habían sufrido una angina de pecho (0,75-0,71) en otros estudios de puntaje (15).

5.4 Tratamientos antineoplásicos sistémicos

En enfermedades de origen neoplásico, el tratamiento utilizado debe de ser con la máxima dosis tolerable por el paciente, realizado de forma secuencial o en ciclos para permitir la recuperación del tejido sano (3).

5.4.1 Quimioterapia

Se denomina quimioterapia al conjunto de fármacos utilizados para el tratamiento de enfermedades cancerígenas o neoplásicas con el objetivo de impedir el crecimiento o destruir las células cancerosas. Las vías de administración pueden ser de forma intravenosa, oral, regional e intratumoral (3).

Según la finalidad de administración los tratamientos de quimioterapia pueden clasificarse en:

- **Quimioterapia adyuvante**

Se considera el tratamiento estándar para tumores en estadios precoces, generalmente después de una cirugía, para evitar la diseminación del cáncer a distancia.

- **Quimioterapia neoadyuvante**

Se utiliza antes de otros tratamientos como la radioterapia o cirugía para disminuir el estadio tumoral y poder evaluar la efectividad del tratamiento.

- **Quimioterapia de conversión o inducción**

Utilizada antes de otros tratamientos con la finalidad de convertir la enfermedad en operable cuando de forma inicial no lo era (metastásica) o con la intención de reducir la enfermedad.

- **Radioquimioterapia concomitante**

Se administra de forma simultánea quimioterapia con radioterapia, con el fin de potenciar sus efectos.

- **Quimioterapia paliativa**

Se administra cuando la finalidad de la terapia administrada no es curativa.

La utilidad de los tratamientos antineoplásicos depende del grado en que una determinada dosis tenga un efecto tóxico sobre las células tumorales y que no sea tóxico para la persona que lo recibe. Se denomina al índice terapéutico como al grado de separación entre las dosis terapéuticas y tóxicas. Los tratamientos antineoplásicos con quimioterapia afectan tanto a tejidos tumorales como a tejidos sanos, con índices terapéuticos muy estrechos (16).

La frecuencia de los efectos adversos se divide en: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy rara ($< 1/10.000$) o de frecuencia desconocida (17).

Los fármacos antineoplásicos pueden actuar sobre los mecanismos de control de la proliferación celular o sobre las fases del ciclo celular. (Ilustración 2).

La combinación de dos o más tratamientos que actúen en dianas terapéuticas diferentes sin toxicidad cruzada permite obtener una mayor eficacia en el tratamiento del tumor, reduciendo la toxicidad y poder evitar resistencias cruzadas (16).

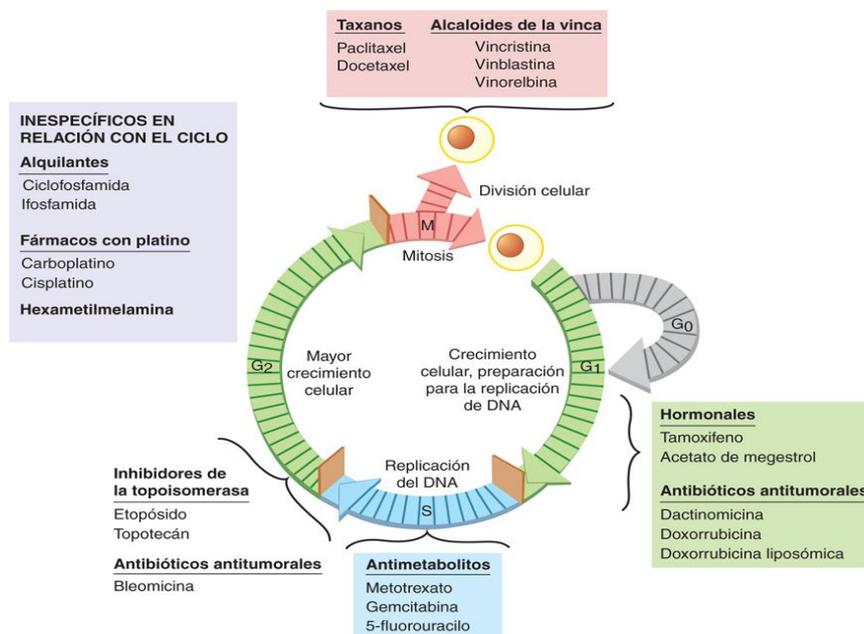


Ilustración 2: Fases del ciclo celular y fármacos que actúan sobre ellas

5.5 Efectos de los quimioterápicos sistémicos sobre la superficie ocular

5.5.1 Fármacos citotóxicos

Se clasifican en fármacos que actúan sobre el ácido desoxirribonucleico (ADN) y los que afectan a los microtúbulos.

Fármacos que afectan en el ADN de forma directa

Se pueden clasificar en específicos de fase, que actúan sobre una fase específica del ciclo celular y los inespecíficos de fase, que actúan sobre cualquier fase del ciclo.

Agentes alquilantes: actúan sobre el ADN celular formando puentes inter o intracatenarios provocando la apoptosis celular. Alcanzan su mayor actividad durante la fase de reposo celular. (Tabla 8)

Tabla 8: Agentes alquilantes

Derivados del gas mostaza	Mecloretamina, Ciclofosfamida, Clorambucil, Melfalán e Ifosfamida.
Etileniminas	Tiotepa y Hexametilmelamina
Sales de metal	Carboplatino, Cisplatino y Oxaliplatino
Nitrosureas (Pueden atravesar la barrera hematoencefálica)	Carmustina, Lomustina y Estreptozocina.
Hidrazinas y triazinas	Altretamina, Procarbazina, Dacarbazina y Temozolomida
Alquilsulfonatos	Busulfán

Ciclofosfamida es un análogo de la mostaza nitrogenada que actúa sobre la fase S del ciclo celular. Los efectos adversos oculares según ficha técnica son raros y muy raros: Visión borrosa, deterioro visual, conjuntivitis, edema ocular y aumento del lagrimeo con una frecuencia no conocida (16). Otros estudios muestran que la combinación de ciclofosfamida con otros agentes quimioterápicos como 5-Fluorouracilo y Metotrexato pueden causar sensación de quemazón y prurito ocular. La asociación con Citarabina se ha asociado a toxicidad corneal produciendo visión borrosa, dolor ocular, sensación de cuerpo extraño e hiperemia conjuntival bilateral (17).

Carboplatino es un compuesto de platino que modifica e inhibe la síntesis del ADN. Los cambios o pérdida de la visión debido a la administración de Carboplatino según ficha técnica son frecuentes (17).

Cisplatino es un fármaco compuesto de metales pesados que puede presentar toxicidad ocular en dosis superiores a las recomendadas por el fabricante y que se resuelven espontáneamente tras la suspensión del tratamiento.

Antibióticos citotóxicos: Quimioterapia elaborada principalmente por hongos que actúan sobre diferentes fases del ciclo celular. (Tabla 9)

Tabla 9: Antibióticos Citotóxicos

Antraciclinas	Doxorrubicina, Daunorubicina, Epirubicina, Mitoxantrona e Idarubicina.
Cromomicinas	Dactinomicina y Plicamicina
Otros	Mitomicina y Bleomicina

Doxorrubicina y Epirubicina son antibióticos del grupo de antraciclinas que intervienen en la síntesis del ADN. La toxicidad de las antraciclinas parece estar relacionada con la actividad proliferativa de los tejidos. Se han descrito casos raros de conjuntivitis es su administración y queratitis y lagrimeo con una frecuencia no conocida (16).

Fármacos que afectan en el ADN de forma indirecta

Antimetabolitos

Tratamientos de quimioterapia con estructuras similares a los componentes del metabolismo celular. La célula, al incorporar antimetabolitos en su interior pierde la capacidad para dividirse, por lo que se consideran específicas del ciclo celular. Se utilizan sobre tumores de crecimiento rápido. (Tabla 10)

Tabla 10: Antimetabolitos

Antagonista del ácido fólico	Metotrexato
Antagonistas de la pirimidina	5-Fluorouracilo, Floxuridina, Citarabina, Capecitabina y Gemcitabina.
Antagonistas de las purinas	6-Mercaptopurina y 6-Tioguanina
Inhibidores de la adenosina deaminasa	Cladribina, Fludarabina, Nelarabina y Pentostatina

5-Fluorouracilo se ha asociado a diferentes tipos de toxicidad ocular como el lagrimeo excesivo, visión borrosa, conjuntivitis, blefaritis, ectropión y fotofobia, aunque de forma poco frecuente (17,18,19).

Capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina no citotóxica que está relacionada con toxicidad en la superficie ocular de forma frecuente y muy

frecuente en monoterapia, con un aumento del lagrimeo, conjuntivitis, irritación ocular y disminución de la agudeza visual (17). También se han descrito con frecuencias raras estenosis del conducto lagrimal, alteración corneal, queratitis y queratitis puntiforme (16).

Un estudio sobre la calidad de vida de los pacientes en tratamiento con Capecitabina, refiere que la conjuntivitis asociada al tratamiento presenta peores índices de calidad de vida entre los pacientes (80%), comparados con los que no presentaron esta toxicidad durante el tratamiento (60,4%) (19).

Pentostatina es un inhibidor de la adenosin desaminasa que actúa inhibiendo la síntesis del ácido ribonucleico (ARN) aumentando el daño en el ADN de la célula. La toxicidad la superficie ocular es frecuente con casos de sequedad ocular, obstrucción del sistema lagrimal, incremento del lagrimeo, dolor ocular y visión anormal. En raras ocasiones puede causar blefaritis (16).

Antimitóticos

Tabla 11: Alcaloides Vegetales

Alcaloides de la vinca	Vincristina, Vinblastina y Vinorelbina
Taxanos	Paclitaxel y Docetaxel.

Paclitaxel es un alcaloide vegetal de la familia de los taxanos que actúa induciendo la formación de microtúbulos anormales durante el ciclo celular inhibiendo la reorganización normal de la red microtubular. Se han descrito toxicidades poco frecuentes de sequedad ocular y defectos en el campo visual (16,17,20).

Docetaxel es un agente antineoplásico que altera la red tubular celular esencial para la mitosis e interfase. Se ha descrito toxicidad ocular administrado en combinación con otros antineoplásicos, como Trastuzumab, con aumento del lagrimeo y conjuntivitis de forma frecuente. Docetaxel aparece en las lágrimas de los pacientes y puede causar efectos secundarios como la obstrucción de los conductos nasolagrimal y canalicular a causa de la fibrosis estromal en el revestimiento mucoso, altamente proliferativo, del sistema de drenaje lagrimal, muy sensible a los efectos tóxicos de la quimioterapia, provocando epífora en el paciente (16,21,22,23).

5.5.2 Terapias biológicas y Terapia molecular dirigida

Las terapias dirigidas son fármacos que actúan de manera selectiva sobre los genes específicos, las proteínas y el entorno del tejido del cáncer con el objetivo de destruir o acortar la vida de las células cancerosas y bloquear o impedir las señales de crecimiento y división.

Anticuerpos monoclonales

Los tratamientos con terapias dirigidas e inhibidores de puntos de control inmunitarios han demostrado tener efectos adversos relacionados con el sistema inmunitario de casi todos los órganos del cuerpo, incluida toda la región ocular: conjuntiva, córnea, párpado, pestañas, úvea, nervio óptico y retina (24). (Tabla 12)

Tabla 12: Anticuerpos Monoclonales

Fármacos dirigidos contra el receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR)	Cetuximab Panitumumab
Fármacos dirigidos contra la proteína de superficie PD-1	Pembrolizumab
Relacionado con la Vía del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF)	Bevacizumab
Asociados al Receptor 2 del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano (HER2)	Trastuzumab Ado-trastuzumab emtansine
Dirigidos al antígeno CD20	Rituximab
Relacionado con el Receptor del Antígeno-4 del Linfocito T Citotóxico (CTLA-4)	Ipilimumab

EGFR tiene una alta expresión en las células epiteliales basales, altamente proliferativas, del epitelio conjuntival y basal. EGF endógeno es sintetizado por las glándulas lagrimales cuando existe una lesión en el epitelio corneal, manteniendo una homeostasis ocular normal. Los efectos adversos oculares más frecuentes con los inhibidores de EGFR son (24):

- Blefaritis escamosa con hiperemia en el borde del párpado que puede presentar erupción acneiforme
- Tricomegalia de cejas y pestañas
- Entropión y ectropión.

- Meibomitis con sensación de ardor o enrojecimiento del ojo y secreciones mucosas
- Síndrome lagrimal disfuncional

El agente anti-EGFR Gefitinib, está relacionado con patologías como la sequedad ocular, blefaritis y conjuntivitis. El 12% de los pacientes de un estudio tratados con Erlotinib, desarrollaron SOS y conjuntivitis. Otros efectos secundarios descritos son blefaritis, dolor ocular, erosión corneal, queratitis, exantema periorbitario bilateral y ectropión palpebral (22,24).

Panitumumab presenta como reacción adversa muy frecuente conjuntivitis. Otras reacciones adversas frecuentes son sequedad ocular, blefaritis, prurito ocular, tricomelia y epífora. También se han descrito casos de queratitis ulcerosa, irritación palpebral (17).

Los pacientes tratados con Cetuximab presentan como toxicidad ocular frecuente la conjuntivitis y otras toxicidades como queratitis de forma aguda, epífora, visión borrosa y blefaritis de forma menos frecuente. El uso de lentes de contacto es un factor de riesgo (25). Otros estudios describen otras reacciones adversas como la tricomelia, erosiones corneales y dermatitis en los párpados (23).

Otro tipo de anticuerpos monoclonales como los relacionados con la vía del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (Bevacizumab), y los asociados al receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), (Pertuzumab y Trastuzumab) pueden ocasionar ojo seco, aumento del lagrimeo y papiledema, con un aumento de la gravedad de los síntomas dependiente de la duración del tratamiento (16,23).

Inhibidores de la Tirosina-Quinasa (TKI)

Terapia diana contra el cáncer a través de anticuerpos monoclonales e inhibidores de tirosina quinasa. Son fármacos de molécula pequeña reguladores de las vías de diferenciación, proliferación y apoptosis celular. Su administración es en forma de comprimidos y su función es impedir que el tumor forme nuevos vasos sanguíneos para evitar su nutrición. (Tabla 13)

Tabla 13: Inhibidores de la Tirosina-Quinasa (TKI)

Inhibidores BRAF	Dabrafenib Sorafenib Vemurafenib
Inhibidores de Proteínas Quinasas Activadas por Mitógenos (MEK)	Trametinib Binimetinib
Dirigidos contra el EGFR (HER1, HER2, HER3 y HER4)	Erlotinib Vandetanib Gefitinib
Dirigidos contra el VEGFR	Vandetanib Sorafenib Sunitinib
Inhibidores BCR-ABL	Imatinib

El inhibidor de la tirosina quinasa Imatinib es el que mayor toxicidad ocular presenta con reacciones adversas de forma frecuente como ojo seco, conjuntivitis, epífora, visión borrosa y hemorragia conjuntival (23,25).

La incidencia del SOS asociado a anticuerpos dirigidos contra el receptor del antígeno-4 del linfocito t citotóxico (CTLA4) y dirigidos contra la proteína de superficie PD-1 es del 1,2-24,2% según los informes de ensayos clínicos (23).

Un estudio refleja que hasta un 47,6-70 % de los pacientes tratados con Imatinib desarrollaron una acumulación de líquido periorbitario leve o moderado a los 48-68 días del inicio del tratamiento (26).

Existen otras toxicidades oculares asociadas a los tratamientos con terapias dirigidas como neovascularización coroidea, desprendimiento de retina exudativo, edema macular cistoide, ptosis de músculos rectos extraoculares, cataratas, alteraciones visuales, hemianopsia, etc. (23).

Terapia Hormonal

Para el tratamiento de tumores con hormonoterapia es fundamental que la superficie de la célula presente receptores hormonales. Los tumores más frecuentes para recibir estos tratamientos son el cáncer de mama y próstata, aunque también se utiliza en tumores de ovario, endometrio y neuroendocrinos.

Hasta un 60-70% de los tumores de mama son positivos para receptores de estrógenos y/o de progesterona, siendo los receptores de estrógenos el de mayor sensibilidad al tratamiento hormonal.

Tamoxifeno actúa como antiestrogénico en mujeres premenopáusicas, uniéndose a los receptores de estrógenos de las células para impedir el crecimiento de las células tumorales. Su uso se ha asociado de forma frecuente a la aparición de cataratas, cambios en la córnea y retinopatías (17,27).

Inhibidores de la aromatasas (Exemestano, Letrozol y Anastrozol) se utilizan en mujeres postmenopáusicas para inhibir la síntesis de estrógenos en las glándulas suprarrenales y la grasa. Los efectos adversos oculares de visión borrosa, irritación ocular y cataratas se describen en ficha técnica como poco frecuentes. Otro tratamiento son los inhibidores de la hormona liberadora de la hormona luteinizante LH-RH en mujeres premenopáusicas que provoca una castración química (17,27).

En la actualidad, existen otros fármacos que se utilizan en combinación con los tratamientos hormonales para retrasar la aparición de resistencia al tratamiento o recuperar la sensibilidad cuando se ha desarrollado, denominados inhibidores de ciclinas (Ribociclib, Palbociclib y Abemaciclib), que causan de forma frecuente sequedad ocular, visión borrosa y epífora (21).

5.5.3 Efectos adversos en la superficie ocular por tratamientos sistémicos antineoplásicos según principios activos

La toxicidad de los tratamientos sistémicos antineoplásicos en la superficie ocular del ojo y otras estructuras pueden ocasionar daños agudos y crónicos por la alta sensibilidad a sustancias tóxicas. Dichos efectos, relacionados con los agentes que los causan se encuentran recogidos en la Tabla 14.

Tabla 14: Efectos adversos en la superficie ocular por tratamientos sistémicos antineoplásicos según principios activos

EFFECTOS ADVERSOS EN SUPERFICIE OCULAR	AGENTE
Síndrome ojo seco	Paclitaxel, Docetaxel, 5-Fluorouracilo, Pentostatina, Gefitinib, Panitumumab, Erlotinib, Pertuzumab, Trastuzumab, Ribociclib, Palbociclib, Abemaciclib, Imatinib
Visión borrosa	Paclitaxel, Cisplatino Carboplatino, Ciclofosfamida, 5-Fluorouracilo, Pentostatina, Imatinib, Ribociclib, Palbociclib, Abemaciclib
Blefaritis	Pentostatina, Gefitinib, Panitumumab, Erlotinib, Cetuximab

Epífora	Ciclofosfamida, Docetaxel, 5-Fluorouracilo, Capecitabina, Pentostatina, Cetuximab, Panitumumab, Pertuzumab, Trastuzumab, Imatinib, Ribociclib, Palbociclib, Abemaciclib
Conjuntivitis	Ciclofosfamida, Doxorubicina, Epirubicina, Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, 5-Fluorouracilo, Capecitabina, Cetuximab, Imatinib
Erosión y/o edema corneal	Carboplatino, Capecitabina, Erlotinib, Cetuximab
Estenosis del conducto lagrimal	Docetaxel, Capecitabina, Pentostatina
Queratitis	Paclitaxel, Doxorubicina, Epirubicina, Capecitabina, Gefitinib, Panitumumab, Cetuximab
Exantema y/o edema periorbitario	Ciclofosfamida, Carboplatino, Cisplatino, Erlotinib, Imatinib
Entropión, Ectropión	5-Fluorouracilo, Gefitinib
Tricomegalia	Panitumumab, 5-Fluorouracilo, Cetuximab
Exantema y/o irritación palpebral	Panitumumab, Erlotinib, Cetuximab, Pertuzumab, Trastuzumab

6. DISCUSIÓN

Cualquier fármaco en sus diversas formas de presentación puede causar algún efecto adverso en el ojo debido a su alto flujo sanguíneo. La mayoría de los casos son de carácter reversible si son detectados a tiempo. Sin embargo, los efectos tóxicos pueden causar daños irreversibles que pueden disminuir la calidad de vida del paciente y su calidad visual.

Los tratamientos sistémicos antineoplásicos pueden ocasionar toxicidad en la superficie ocular y ocasionar efectos adversos como sequedad ocular, epífora y otras alteraciones. Las toxicidades oculares están clasificadas en las fichas técnicas de los fármacos como como muy frecuentes, frecuentes, raras o muy raras, o de frecuencia desconocida por lo que dificulta la comparación sobre la incidencia de estas con los estudios analizados.

La mayoría de los efectos adversos descritos en fichas técnicas de los tratamientos aparecen en la revisión de los artículos seleccionados. Sin embargo, en los artículos seleccionados se han descrito algunos efectos adversos que discrepan de los resultados, y que se discutirán a continuación.

El carboplatino se asocia a alteraciones frecuentes en la visión según ficha técnica, sin embargo, otros estudios han informado casos de dolor de ojos, visión borrosa, maculopatía, ceguera cortical, neuritis óptica que se resolvieron tras la suspensión del tratamiento (17,21).

Aunque en las fichas técnicas de las terapias hormonales no aparece como frecuente, el SOS está descrito en estudios y parece estar relacionado con la inactivación endógena-estrógena encargada de regular la secreción lipídica de las glándulas de Meibomio. Otros efectos secundarios en la superficie ocular debido a estos tratamientos pueden ser consecuencia de micro quistes epiteliales que causan síntomas como blefaritis, visión borrosa, epifora, fotofobia, sensación de cuerpo extraño, queratitis punteada e inyección conjuntival. En una revisión retrospectiva entre mujeres en tratamiento con inhibidores de la aromataza se observó que un 9,5% de las pacientes presentaba SOS, un 29% función lagrimal deficiente y hasta un 68% blefaritis (28).

Se ha descrito que hasta un 31% de pacientes en tratamiento con Trastuzumab presenta como efectos adversos ojo seco, visión borrosa, lagrimeo e inyección conjuntival, que coincide con los resultados obtenidos en la revisión (26).

Paclitaxel y 5-Fluorouracilo pueden realizar cambios cuantitativos y cualitativos en la película lagrimal y provocar daños en el epitelio conjuntival y corneal. La epifora también está ampliamente documentada en estos fármacos debido a una estenosis canalicular. Se ha informado que hasta alrededor del 25% de los pacientes en tratamiento con 5-Fluorouracilo presentan epifora. También se han notificado casos de escotomas centelleantes transitorios y discapacidad visual en los 30 últimos minutos de la administración de Paclitaxel (23,24,25).

Capecitabina combinada con otros fármacos pueden causar ojo seco, dolor ocular, visión borrosa y trastornos visuales (25).

Un estudio refleja la relación entre los ciclos administrados de quimioterapia sistémica y la prevalencia del SOS entre mujeres con cáncer de mama en tratamiento adyuvante. Hasta un 59% de las mujeres del estudio fue diagnosticada de SOS con una mayor prevalencia entre mujeres que habían recibido 4 ciclos o más de quimioterapia (71%), y terapias dirigidas (71,2%) correlacionándose el número de ciclos recibidos con la gravedad del SOS (29).

Un estudio retrospectivo entre pacientes tratados con anti-EGFR muestra que Cetuximab y Erlotinib presentan efectos oculares adversos de forma frecuente, como síndrome lagrimal disfuncional, blefaritis, tricomegalia y triquiasis. También se informó de dos pacientes con abrasiones corneales. Durante el seguimiento a medio plazo de entre 6-17 meses se mostr^ó una persistencia de los síntomas (25).

Las terapias dirigidas están relacionadas con efectos adversos como el SOS y otras relacionadas con la superficie ocular como la blefaritis, triquiasis y tricomegalia.

Según los datos obtenidos, se deduce que los tratamientos antineoplásicos por quimioterapia como Paclitaxel, Docetaxel y 5-Fluorouracilo, tienen efectos adversos sobre la superficie ocular que influyen en el desarrollo del SOS de forma menos frecuente pero más severa que los tratamientos con terapias moleculares y dirigidas que pueden ocasionar alteraciones sobre más estructuras de la superficie ocular de forma más frecuente, pero de forma leve o moderada.

7. INTERVENCIONES DE ENFERMERÍA

En la actualidad no existe un protocolo de monitorización de oftalmología en el manejo de la toxicidad ocular entre los pacientes oncológicos.

El personal de enfermería debe disponer de las habilidades y conocimientos necesarios para realizar una valoración psicosocial del paciente, analizar los datos obtenidos y realizar un plan de cuidados adaptado a cada individuo.

A continuación, se expone un ejemplo de plan de cuidados basado en los diagnósticos de enfermería (NANDA) para establecer un objetivo (NOC) y aplicar las intervenciones necesarias a cada paciente (NIC), adaptado a esta revisión (30).

- NANDA: 00219 Diagnóstico: Riesgo de sequedad ocular
 - NOC: 2301 Resultado: Respuesta a la medicación
 - ✓ NIC: 2240 Intervención: Manejo de la quimioterapia
 - Analizar los análisis previos al tratamiento en pacientes con riesgo de inicio temprano, duración

- ✓ Aplicar lubricantes (p. ej., colirios, pomadas), para favorecer la producción lagrimal, según corresponda
- ✓ Inspeccionar la superficie ocular y la córnea para evaluar los efectos de los cuidados y del tratamiento profiláctico
- ✓ Notificar los signos y síntomas anormales al médico

8. FORTALEZAS, DEBILIDADES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

8.1 Fortalezas del Estudio

Aunque existen pocas publicaciones relacionadas con el estudio, se ha podido comprobar que existe un elevado número de tratamientos antineoplásicos con toxicidad ocular que pueden provocar SOS y otras alteraciones sobre la superficie ocular.

Conocer los efectos secundarios en la superficie ocular de los tratamientos empleados contra el cáncer y anticiparse a las diversas toxicidades relacionadas por los profesionales de enfermería como el SOS, es necesario para realizar estrategias de intervención y conseguir minimizar estos efectos para conseguir una mejora en la calidad de vida del paciente.

8.2 Debilidades del Estudio

Los pacientes con cáncer de los estudios realizados eran de avanzada edad, por lo que este factor puede haber influido en los resultados obtenidos sobre la toxicidad ocular y el SOS.

Existen pocas publicaciones relacionadas con el objetivo de este trabajo, por lo que los resultados obtenidos pueden no reflejar con exactitud la incidencia del SOS y otras reacciones adversas en la superficie ocular entre los pacientes sometidos a tratamientos con antineoplásicos.

8.3 Futuras Líneas de Investigación

Esta revisión bibliográfica ha recogido datos sobre la toxicidad por tratamientos antineoplásicos en la superficie ocular. Sin embargo, se podría ampliar el estudio sobre la toxicidad en otros segmentos oculares.

No se ha podido profundizar en los efectos adversos de la radioterapia por razones de extensión, pero podría suponer una futura línea de investigación.

9. CONCLUSIONES

- ✓ Las toxicidades oculares producidas por quimioterapia son poco habituales, de intensidad leve/moderada y de corta duración, pero pueden ocasionar trastornos agudos irreversibles.
- ✓ Se ha demostrado la prevalencia del SOS con los tratamientos de quimioterapia y terapias dirigidas, correlacionándose la severidad con el número de ciclos recibidos.
- ✓ Las nuevas terapias dirigidas e inmunoterapias pueden ocasionar alteraciones en la superficie ocular y ojo seco, de forma más leve que en otros tratamientos, pero más duradera, por lo que pueden afectar significativamente a la calidad de vida del paciente.
- ✓ La estenosis del conducto lagrimal debido a algunos tratamientos antineoplásicos implica que los agentes tóxicos permanezcan durante más tiempo en la superficie ocular incrementando el riesgo de desarrollo de SOS.
- ✓ La combinación de tratamientos antineoplásicos aumenta el riesgo de efectos adversos y existe mayor riesgo de toxicidad ocular.
- ✓ Los tratamientos con inhibidores de la aromatasa podrían ser un factor importante en el desarrollo de los síntomas del SOS.
- ✓ Los profesionales de enfermería deben conocer las alteraciones oculares que derivan de los tratamientos antineoplásicos con el fin de colaborar en la mejora de la calidad de vida del paciente.

BIBLIOGRAFIA

1. SESOC Sociedad de Superficie Ocular y Córnea [Internet]. [citado 21 de marzo de 2021]. Disponible en: <http://www.lasuperficieocular.com/>
2. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. [citado 15 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://seom.org/>
3. Edward A. Sausville; Dan L. Longo. Principios del tratamiento del cáncer | Harrison. Principios de Medicina Interna, 19e | AccessMedicina | McGraw-Hill Medical [Internet]. [citado 19 de mayo de 2021]. Capítulo 103e. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1717§ionid=14914600#1137920812>
4. TFOS DEWS II REPORT [Internet]. [citado 16 de abril de 2021]. Disponible en: https://www.tfosdewsreport.org/report-%20informe_de_fisiopatologa/106_36/es/
5. Guía clínica de Ojo seco [Internet]. [citado 17 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/ojo-seco/>
6. Díaz Valle D, Benítez del Castillo J. Fisiopatología del ojo seco [Internet]. Sociedad oftalmológica de Madrid. 2021 [cited 17 April 2021]. Available from: <https://sociedadoftalmologicademadrid.com/revistas/revista-2007/m2007-03.htm>
7. Bartlett JD, Keith MS, Sudharshan L, Snedecor SJ. Associations between signs and symptoms of dry eye disease: a systematic review. OPTH [Internet]. 16 de septiembre de 2015 [citado 17 de abril de 2021];9:1719-30. Disponible en: <https://www.dovepress.com/associations-between-signs-and-symptoms-of-dry-eye-disease-a-systematic-peer-reviewed-fulltext-article-OPHTH>
8. Moshirfar M, West WB, Marx DP. Face Mask-Associated Ocular Irritation and Dryness. Ophthalmol Ther [Internet]. 1 de septiembre de 2020 [citado 22 de abril de 2021];9(3):397-400. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40123-020-00282-6>
9. Díez Morrondo C, Lema Gontad JM, Álvarez Rivas N, Atanes Sandoval A, De Toro Santos FJ, Pinto Tasende JA, et al. Aspectos actuales del síndrome de

Sjögren: etiopatogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. Semin Fund Esp Reumatol [Internet]. 1 de abril de 2010 [citado 19 de abril de 2021];11(2):70-6. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-seminarios-fundacion-espanola-reumatologia-274-articulo-aspectos-actuales-del-sindrome-sjogren-S1577356610000230>

10. Ojo seco: clasificación clínica y por citología de impresión [Internet]. Sociedadcanariadeoftalmologia.com. 2021 [cited 19 April 2021]. Available from: <http://sociedadcanariadeoftalmologia.com/wp-content/revista/revista-13/13sco02.pdf>

11. Verjee MA, Brissette AR, Starr CE. Dry Eye Disease: Early Recognition with Guidance on Management and Treatment for Primary Care Family Physicians. Ophthalmol Ther [Internet]. 1 de diciembre de 2020 [citado 23 de abril de 2021];9(4):877-88. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40123-020-00308-z>

12. Dodru M, Kaido M, Matsumoto Y, Tsubota K. Ojo seco y su implicación en la función visual. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología [Internet]. 2008 [citado 21 de abril de 2021];83(1):3-6. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0365-66912008000100002&lng=es&nrm=iso&tlng=es

13. Vidas Pauk S, Petriček I, Jukić T, Popović-Suić S, Tomić M, Kalauz M, et al. NONINVASIVE TEAR FILM BREAK-UP TIME ASSESSMENT USING HANDHELD LIPID LAYER EXAMINATION INSTRUMENT. Acta Clin Croat [Internet]. marzo de 2019 [citado 21 de abril de 2021];58(1):63-71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6629192/>

14. Na K-S, Han K, Park Y-G, Na C, Joo C-K. Depression, Stress, Quality of Life, and Dry Eye Disease in Korean Women: A Population-Based Study. Cornea. julio de 2015;34(7):733-8.

15. Schiffman RM, Walt JG, Jacobsen G, Doyle JJ, Lebovics G, Sumner W. Utility assessment among patients with dry eye disease. Ophthalmology. julio de 2003;110(7):1412-9.

16. Barbara L. Hoffman. Principios de quimioterapia | Ginecología de Williams, 2e | AccessMedicina | McGraw-Hill Medical. En [citado 13 de mayo de 2021]. p.

- 14-34. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1511§ionid=98643581>
- 17.: CIMA :: Centro de información de medicamentos [Internet]. [citado 13 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
18. Omoti AE, Omoti CE. Toxicidad ocular de la quimioterapia sistémica anticancerosa. Pharmacy Practice (Granada) [Internet]. 2006 [citado 3 de mayo de 2021];4(2):55-9. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1885-642X2006000200001&lng=es&nrm=iso&tlng=es
19. Liu CY, Francis JH, Pulido JS, Abramson DH. Ocular side effects of systemically administered chemotherapy 2018. [citado 3 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/ocular-side-effects-of-systemically-administered-chemotherapy#H27978392>
20. Prieto-Callejero B, Rivera F, Fagundo-Rivera J, Romero A, Romero-Martín M, Gómez-Salgado J, et al. Relationship between chemotherapy-induced adverse reactions and health-related quality of life in patients with breast cancer. Medicine (Baltimore) [Internet]. 14 de agosto de 2020 [citado 4 de mayo de 2021];99(33). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7437745/>
21. Mansur C, Pfeiffer ML, Esmaeli B. Evaluation and Management of Chemotherapy-Induced Epiphora, Punctal and Canalicular Stenosis, and Nasolacrimal Duct Obstruction. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. febrero de 2017;33(1):9-12.
22. Agustoni F, Platania M, Vitali M, Zilembo N, Haspinger E, Sinno V, et al. Emerging toxicities in the treatment of non-small cell lung cancer: ocular disorders. Cancer Treat Rev. febrero de 2014;40(1):197-203.
23. Park J, Kim J, Baek S. Clinical features and treatment outcomes of patients with tearing after chemotherapy. Eye (Lond) [Internet]. mayo de 2019 [citado 30 de abril de 2021];33(5):746-53. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6707285/>

24. Liu X, Wang Z, Zhao C, Wang H, Guo X, Zhou J, et al. Clinical diagnosis and treatment recommendations for ocular toxicities of targeted therapy and immune checkpoint inhibitor therapy. *Thorac Cancer* [Internet]. marzo de 2020 [citado 4 de mayo de 2021];11(3):810-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7049480/>
25. Borkar DS, Lacouture ME, Basti S. Spectrum of ocular toxicities from epidermal growth factor receptor inhibitors and their intermediate-term follow-up: a five-year review. *Support Care Cancer*. abril de 2013;21(4):1167-74.
26. McClelland CM, Harocopos GJ, Custer PL. Periorbital edema secondary to imatinib mesylate. *Clin Ophthalmol* [Internet]. 2010 [citado 23 de mayo de 2021];4:427-31. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2874269/>
27. Ramírez Triviño JD, Oliveros Bolívar L, Caraballo Martínez G. ALTERACIONES OCULARES EN PACIENTES CÁNCER DE MAMA SOMETIDAS A TRATAMIENTO CON EXEMESTANO Y TRASTUZUMAB. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA. IF+S [Internet]. 25 de agosto de 2020 [citado 26 de abril de 2021];1(1):70-9. Disponible en: <http://scoif.com/revistas/index.php/salud/article/view/66>
28. Turaka K, Nottage JM, Hammersmith KM, Nagra PK, Rapuano CJ. Dry eye syndrome in aromatase inhibitor users. *Clin Exp Ophthalmol*. abril de 2013;41(3):239-43.
29. Ma J, Pazo EE, Zou Z, Jin F. Prevalence of symptomatic dry eye in breast cancer patients undergoing systemic adjuvant treatment: A cross-sectional study. *Breast* [Internet]. 5 de agosto de 2020 [citado 4 de mayo de 2021];53:164-71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7451424/>
30. NNNConsult [Internet]. [citado 19 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www-nnnconsult-com.ponton.uva.es/nic/5240/69/2000/>

ANEXOS

Anexo I: Informe de la Comisión de Investigación del IOBA



D^a M^a Paz García García, como Secretaria de la Comisión de Investigación del IOBA, por delegación del Director.

Hace constar:

Que conoce la documentación relativa al estudio con código de la Comisión de Investigación 16 que lleva por título **Síndrome de ojo seco en pacientes oncológicos e intervenciones de enfermería**, y que la misma ha sido evaluada previa realización por la Comisión de Investigación del IOBA.

El investigador principal del proyecto será:

D//D^a Laura García Posadas

Declaro tener conocimiento y apruebo la realización del estudio en el IOBA.

En Valladolid a, 5/2/2021

Fdo.: M^a Paz García García

Secretaria de la Comisión de Investigación



IOBA - Campus Miguel Delibes - Paseo de Belén 17 - 47011 - Valladolid
Tel. 983 42 35 59 | Fax 983 18 37 33 | ioba@ioba.med.uva.es | www.ioba.es

UEC-CEIM-02
1 de 1
VI - 20180622