



III III III

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**“RESULTADOS DEL PROTOCOLO NACIONAL DEL
SEGURO POPULAR PARA RETINOBLASTOMA EN
EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
SECRETARIA DE SALUD, 7 AÑOS EVALUACIÓN
(2007 A 2014)”.**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. ANGY JASSO MARTÍNEZ

TUTOR DE TESIS:

DR. CARLOS LEAL LEAL



México D.F.

2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



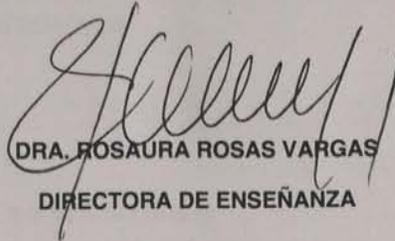
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

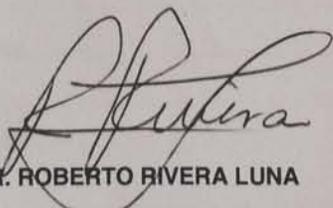
**RESULTADOS DEL PROTOCOLO NACIONAL DEL SEGURO POPULAR PARA
RETINOBLASTOMA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA SECRETARÍA DE
SALUD, 7 AÑOS EVALUACIÓN (2007 A 2014).**



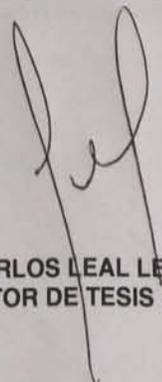
DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. ROBERTO RIVERA LUNA
PROFESOR ENCARGADO DEL CURSO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA



DR. CARLOS LEAL LEAL
TUTOR DE TESIS

ÍNDICE

MARCO TEÓRICO.....	4
JUSTIFICACIÓN.....	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	14
OBJETIVOS.....	14
GENERAL.....	14
ESPECÍFICOS.....	15
CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....	16
MATERIAL Y METODOS.....	16
POBLACIÓN.....	16
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	16
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	17
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	17
VARIABLES.....	17
DEFINICIONES OPERACIONALES.....	17
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	19
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	19
RESULTADOS.....	21
ANÁLISIS.....	29
CONCLUSIONES.....	31
BIBLIOGRAFÍA.....	33

MARCO TEÓRICO

Introducción

La incidencia de cáncer en niños menores de 18 años está aumentando especialmente en los países en desarrollo como México. En el año 2012 se realizó una encuesta de cáncer infantil en todo el mundo, la cual estimó una incidencia mayor en los países en desarrollo (147.000 cánceres/año) que en los países desarrollados. Es de esperarse que esta enfermedad continuará creciendo porque las poblaciones de estos países son más jóvenes y están en expansión.¹

El Seguro Popular médico en México.

Desde 2010, en México, el cáncer es la segunda causa de mortalidad entre los niños de 4 a 15 años de edad. Esto representa un problema nacional de salud pública actual. Para hacer frente a este problema en México, se han establecido varias iniciativas clave por el Gobierno Federal. Es importante mencionar que en México los trabajadores del sector formal asalariado y sus familias, que representan aproximadamente la mitad de la población, pueden acceder a programas públicos de seguridad social. Mientras que la otra mitad (n: 51823314) de los mexicanos, incluidos los niños y adultos (2011) se han ido incorporando progresivamente en un programa nacional de seguro de salud. Esta cobertura universal de salud se describe como " Seguro Popular Médico". El programa fue desarrollado para proporcionar acceso a un paquete de servicios sanitarios, incluyendo salud integral de cáncer infantil y tratamiento con protección financiera.

Esto se logra a través de una red nacional de médicos adscritos a clínicas de atención primaria y a hospitales de especialidades médicas certificadas por el Gobierno Federal. El programa comenzó oficialmente en enero de 2005. Sin embargo, no fue hasta 2007 que la cobertura completa fue emitida para todos los cánceres infantiles. Uno de los principales logros de este programa es la disminución progresiva del número de niños que abandonaron el tratamiento debido a la carga financiera. La adherencia al tratamiento antes del programa del Seguro Popular era de 48% y para el año 2011 ya era del 95%. El programa del Seguro Popular ha tenido un impacto muy beneficioso en el pronóstico de los pacientes pediátricos con diagnóstico de cáncer de bajos ingresos. Las iniciativas de este programa incluyen el apoyo a la acreditación de hospitales y la prestación de asistencia financiera a cada institución que califica para el tratamiento de niños con cáncer. Estas iniciativas incluyen también el respaldo de protocolos / directrices de tratamiento, el suministro de equipos hospitalarios para unidades de oncología Pediátrica y apoyo técnico y financiero a los programas de formación en oncología pediátrica. En 2004, el Consejo Nacional de Salud del Departamento de Salud Federal y un grupo de hemato/oncólogos pediatras elaboraron protocolos técnicos para el tratamiento de los tumores malignos más frecuentes en la infancia en México. Formularon 26 protocolos de tratamiento basado en las directrices internacionales de tratamiento, que incluían enfoques de tratamiento multidisciplinario para todos los cánceres infantiles. Estos protocolos incluyen el Protocolo Nacional para Retinoblastoma (anexo 1), el cual tiene como objetivos principales: estandarizar un protocolo a nivel nacional, efectivo, con poca toxicidad, dirigido por etapas, que incluya tratamiento multidisciplinario y

evaluación de la supervivencia global y libre de enfermedad lograda en pacientes con retinoblastoma en las instituciones participantes.^{1,2}

El retinoblastoma.

El retinoblastoma es la neoplasia maligna ocular más frecuente de la infancia.³ En México ocupa el segundo lugar general en incidencia de las tumoraciones sólidas, solo precedido por los tumores cerebrales.⁴ En el Instituto Nacional de Pediatría (INP) es el tumor sólido más frecuente cuando separamos a los tumores cerebrales por entidad.

El INP ha sido desde los años 80's, un centro nacional de referencia de este padecimiento, motivo por el cual es el centro mexicano que más casos trata por año, en este centro se reciben el 50% de los casos de la serie nacional. Se calcula que en México ocurren más de 120 nuevos casos de retinoblastoma al año, de los cuales hasta el 30% son bilaterales.⁵

Etiología

En la biología de esta enfermedad, la aparición del tumor es precedida por un silenciamiento bialélico del gen RB1 localizado en el brazo largo del cromosoma 13 (13q14). El gen RB1 codifica para la proteína de retinoblastoma (pRb), la cual actúa como supresor tumoral mediante la unión a la proteína E2F (punto de restricción) para impedir el paso de las células a la fase S del ciclo celular.⁶

Cuando la mutación del RB1 ocurre de forma esporádica (somática) se espera una presentación unilateral y menos agresiva; sin embargo aproximadamente 60% de los pacientes tienen la forma hereditaria de la enfermedad, en la que la mutación

ocurre en células germinales. En estos casos la enfermedad se manifiesta a edades más tempranas y de forma bilateral en el 90% de los pacientes.⁷

Presentación clínica

La edad media de presentación en México de 30.9 meses para la enfermedad unilateral y de 18.8 para la presentación bilateral, no existiendo diferencias en la distribución por sexos. Para el grupo mexicano de retinoblastoma (RtbMex), el 70% de los pacientes tendrán enfermedad limitada al ojo, mientras que en el otro 30% la enfermedad ya ha invadido a órbita o Sistema Nervioso Central al momento del diagnóstico.⁵

Los hallazgos clínicos varían en cada paciente, siendo la leucocoria el signo oftalmológico más frecuente y es evidente cuando la enfermedad aún está confinada al ojo. Se estima que el tumor permanece intraocular de 3-6 meses después del primer indicio de enfermedad. El ojo es potencialmente salvable en esta etapa clínica.⁸

El estrabismo es otro signo habitual, que usualmente se acompaña de empeoramiento de la agudeza visual por compromiso macular. Este signo es frecuentemente ignorado por el médico de primer contacto, quien lo interpreta como un indicio inmadurez neurológica.⁹

El glaucoma (aumento de la presión intraocular), bufoftalmos (ojo de buey) y fenómenos inflamatorios son otras formas de presentación menos habituales. Cuando los pacientes se presentan con bufoftalmos o glaucoma al diagnóstico, se clasifican como enfermedad orbitaria (avanzada); los estadios orbitarios precisan

tratamientos más agresivos y las posibilidades de salvamento del órgano son extremadamente bajas.

A diferencia de lo que sucede con otros tipos de tumores, en el retinoblastoma el diagnóstico es clínico siendo innecesario biopsiar o enucleare el ojo afectado. Ante la sospecha clínica de enfermedad y dada la edad de éstos pacientes, una exploración bajo anestesia con dilatación pupilar de fondo de ojo es suficiente y mandatorio.

Durante la misma es posible observar una o varias masas de color rosado con vasos de neovascularización, con patrón de crecimiento endo o exofítico, además pueden observarse siembras vítreas o subretinianas lejos del tumor primario.¹⁰ Otros hallazgos relativamente frecuentes son desprendimiento de retina, hemorragia vítrea o reacción inflamatoria, que impiden una visualización oftalmoscópica directa; en estos casos un ultrasonido ocular en modo B es la conducta a seguir.¹¹

En los niños con medios oculares transparentes un oftalmoscopio común es adecuado para el diagnóstico, pero ahora se cuenta con cámara de campo amplio (de hasta 130°) que se utiliza para capturar imágenes de la retina (Retcam®). La Retcam® permite obtener imágenes más nítidas para una clasificación más apropiada.⁴

En quienes se ha establecido diagnóstico oftalmológico de retinoblastoma, es necesario realizar una Resonancia Magnética de cráneo y órbitas para evaluar el estado de los tejidos periorbitales y el Sistema Nervioso Central, puesto que, por

la continuidad de los tejidos y la situación anatómica del nervio óptico, son los sitios de metástasis más comunes.¹²

Múltiples sistemas de clasificación han sido utilizados a través de los años con el fin de establecer estándares globalmente aceptados para el tratamiento por etapas.¹³ Cuando el ojo no ha sido enucleado se realiza una clasificación oftalmológica: Reese-Ellsworth o Clasificación Internacional de Retinoblastoma (CIR), si el órgano ha sido extraído debe realizarse una clasificación anatomopatológica: Grabowsky-Abramson o Saint Jude's.¹⁴

Para fines de éste trabajo de investigación se utilizará la clasificación internacional de retinoblastoma (CIR) aprobada en 2003 por el COG y que se presenta a continuación. (Tabla No.1)

TABLA No. 1	
CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE RETINOBLASTOMA	
Categoría	
A	Tumor <3 mm de grosor o dimensión basal
B	Tumor >3mm que esté localizado a menos de 3 mm de la foveola o que presente líquido subretiniano de menos de 3mm de diámetro a partir del margen del tumor.
C	Retinoblastoma con siembras C1: Retinoblastoma con siembras subretinianas a menos de 3 mm C2: Retinoblastoma con siembras vítreas a menos de 3 mm C3: Retinoblastoma con siembras vítreas y subretinianas a menos de 3mm

D	<p>Retinoblastoma con siembras difusas</p> <p>D1: Retinoblastoma con siembras subretinianas a más de 3 mm</p> <p>D2: Retinoblastoma con siembras vítreas a más de 3 mm</p> <p>D3: Retinoblastoma con siembras vítreas y subretinianas a más de 3mm</p>
E	<p>Retinoblastoma extenso que ocupa más de 50% de la cavidad ocular. Puede acompañarse de desprendimiento de retina, glaucoma, hemorragia vítrea o hipopion (hemorragia de la cámara anterior).</p> <p>En éste apartado también entran los tumores con invasión a esclera, coroides y nervio óptico más allá del sitio de corte.</p>

Tratamiento

La mortalidad de éste tumor sin tratamiento llega a ser del 99%,¹⁵ pero con los métodos actuales se logra curar un 97% de los niños que son diagnosticados tempranamente.

En los países desarrollados, como los Estados Unidos, el retinoblastoma es el tumor sólido pediátrico con más alta tasa de curación; por ésta razón los algoritmos de tratamiento están en constante evolución. La sobrevida ha dejado de ser la prioridad para ser, en la actualidad, la terapia de rescate ocular el objetivo a alcanzar en estos pacientes.¹⁶

El manejo del retinoblastoma es extremadamente complejo y no se pueden establecer reglas uniformes para normarlo, cada caso debe ser individualizado de acuerdo a la situación clínica del niño.¹⁷ Existen múltiples opciones de tratamiento, pero en los países en desarrollo como México, la enucleación, extracción de globo ocular y al menos 10 mm de nervio óptico, seguida de quimioterapia sistémica, en

pacientes seleccionados, es actualmente el manejo inicial más común para el retinoblastoma intraocular.¹⁸

La quimioterapia sistémica es la opción clásica de tratamiento para los casos bilaterales, con el objetivo de preservar al menos un órgano y la mayor visión posible del mismo. Después de dos ciclos de quimioterapia neoadyuvante se realiza evaluación oftalmológica y finalmente el ojo con peor respuesta es enucleado en la mayoría de los casos.¹⁸ Por otro lado, debido a la alta tasa de curación del retinoblastoma, no es del todo justificable la exposición a una terapia que puede ser altamente tóxica.¹⁶

La quimioterapia ganó popularidad porque logró evitar la radiación como primer enfoque terapéutico. El uso de radiación ha sido cuestionado por su relación con segundas neoplasias, sobre todo cuando se usa antes del primer año de vida.¹⁹ Sin embargo, está bien descrito que 50% los pacientes con retinoblastoma hereditario tendrán una segunda neoplasia diez años después del diagnóstico en sitio radiado o no radiado.²⁰

Son pocos los estudios que han relacionado la quimioterapia con segundas neoplasias, pero se ha observado que la incidencia de segundos cánceres aumenta en los pacientes que reciben quimioterapia. Particularmente los niños que son tratados con antracíclicos, quienes tienen mayor incidencia de leucemia mieloblástica aguda.²¹

El ojo representa menos de 1% de la superficie corporal y la irrigación del cuerpo vítreo es nula, por lo que, aún a altas dosis, la cantidad de fármaco que logra

llegar al sitio de interés es muy baja y la toxicidad aumenta de forma exponencial.²²

La quimioterapia sistémica como terapia única logra disminuir el tamaño tumoral hasta en un 50% luego de tres cursos, pero solo es curativa por si sola en 8% de los casos; es por ello que cuando se busca rescatar el ojo, debe acompañarse de algún tipo de terapia local como fotocoagulación con láser, crioterapia, radioterapia externa o radioterapia con placa epiescleral.²²

Con el fin de aumentar la concentración del fármaco en el ojo y reducir al mínimo la exposición sistémica, los clínicos han intentado novedosas vías para aplicar quimioterapia solo de forma local; tales como geles de depósito, polímeros sólidos, microcatéteres adyacentes a la esclera y sistemas de iontoforesis. Se ha visto que las concentraciones del agente quimioterapéutico en cuestión son 10 veces mayores en el cuerpo vítreo cuando se aplica localmente que cuando se aplica por vía sistémica. Sin embargo su uso se ha limitado por toxicidad local y solubilidad en los tejidos.¹⁶

Una enucleación tiene consecuencias funcionales, estéticas y psicológicas en el paciente y su familia debido a la mutilación. Es por ello que múltiples tipos de terapias, como las mencionadas anteriormente, así como inyecciones intravítreas y radioterapia con placa epiescleral han intentado preservar los ojos de los niños afectados. Lamentablemente su disponibilidad es baja en los centros hospitalarios de países de economía media, como México.

Sin duda alguna, el diagnóstico oportuno es el arma más eficaz para tratar retinoblastoma en etapa temprana y procurar el salvamento ocular,¹¹ pero esto no siempre es posible. La quimioterapia intra-arterial supraselectiva de la arteria oftálmica (QIA) es, en la actualidad, la modalidad terapéutica de elección en los países desarrollados para el salvamento del o los ojos afectados por esta entidad, así como la vía intravítrea .²

JUSTIFICACIÓN

El retinoblastoma es la neoplasia maligna ocular más frecuente de la infancia. En México ocupa el segundo lugar general en incidencia de las tumoraciones sólidas, solo precedido por los tumores cerebrales. En el Instituto Nacional de Pediatría (INP) es el tumor sólido más frecuente cuando separamos a los tumores cerebrales por entidad. El manejo del retinoblastoma, como el de casi todos los tumores requiere de estandarización terapéutica, con la finalidad de evaluar sobrevivencia, además de estandarizar costos, los cuales serán cubiertos por el seguro popular.

El Instituto Nacional de Pediatría es un centro nacional de referencia de este padecimiento, motivo por el cual, se trata hasta el 40% de la muestra nacional. Se calcula que en México ocurren más de 100 nuevos casos de retinoblastoma al año.

Actualmente no existen reportes en la literatura en donde se expongan los resultados del protocolo nacional para retinoblastoma. El conocer dichos resultados favorecerá el planteamiento de nuevas estrategias terapéuticas que

nos permitan mejorar la supervivencia, disminuir costos de atención hospitalaria, repercutiendo así en una mejor calidad de vida de nuestros pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hasta el día de hoy no se han evaluado los resultados del protocolo nacional para retinoblastoma. En el presente estudio se describirán los resultados obtenidos con el Protocolo Nacional para retinoblastoma, en términos de: supervivencia, rescate ocular y toxicidad.

Con la realización de este estudio se sentará las bases para estudios posteriores donde se comparen nuestros resultados con los resultados de otros protocolos internacionales.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son la supervivencia global y libre de evento, así como toxicidad y porcentaje de rescate ocular del protocolo nacional en los pacientes pediátricos con retinoblastoma tratados en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el período comprendido de enero de 2007 a enero de 2014?

OBJETIVOS.

Objetivo general.

Conocer los resultados del protocolo nacional para retinoblastoma en tres aspectos: supervivencia, rescate ocular y toxicidad en los pacientes pediátricos

con retinoblastoma tratados en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a enero del 2014.

Objetivos específicos:

1. Describir la supervivencia libre de evento a 7 años del protocolo nacional en los pacientes pediátricos con retinoblastoma tratados en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el período comprendido de enero de 2007 a enero de 2014.
2. Describir la supervivencia global a 7 años del protocolo nacional en los pacientes pediátricos con retinoblastoma tratados en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el período comprendido de enero de 2007 a enero de 2014.
3. Describir el porcentaje de rescate ocular del protocolo nacional en los pacientes pediátricos con retinoblastoma tratados en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el período comprendido de enero de 2007 a enero de 2014.
4. Describir los eventos de toxicidad grave del protocolo nacional en los pacientes pediátricos con retinoblastoma tratados en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el período comprendido de enero de 2007 a enero de 2014.

MATERIAL Y MÉTODO:

Clasificación de la investigación

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrolectivo y transversal.

Población objetivo:

Pacientes con diagnóstico de retinoblastoma tratados en el servicio de oncología de un hospital de 3er nivel de atención en México.

Población elegible:

Pacientes pediátricos con diagnóstico de retinoblastoma tratados en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría, siguiendo las normas del protocolo nacional en el periodo comprendido de enero de 2007 a enero del 2014.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

1. Se incluyeron expedientes de pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico oftalmológico y/o anatomopatológico de retinoblastoma que estuvieron en tratamiento de acuerdo al protocolo nacional y hubieran recibido tratamiento en el Instituto Nacional de Pediatría en el período comprendido de enero de 2007 a enero del 2014.
2. Expedientes de pacientes que iniciaron tratamiento de acuerdo al protocolo nacional para retinoblastoma en el en el servicio de oncología en el Instituto Nacional de Pediatría en el período comprendido de enero de 2007 a enero del 2014.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

1. Expedientes de pacientes que abandonaron el tratamiento.
2. Expedientes de pacientes que fueron trasladados a otra unidad médica antes de terminar su tratamiento.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

1. Expedientes incompletos.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLES DE ESTUDIO:

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
SEXO	Genero biológico del paciente	Cualitativa Nominal dicotómica	-	Masculino / femenino
EDAD AL DIAGNÓSTICO	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo, al diagnóstico de la enfermedad.	Cuantitativa numérica continua	Calendario	Meses
LATERALIDAD	Hace referencia a la afección ocular derecha y/o izquierda por la enfermedad.	Cualitativa nominal dicotómica	Afección ocular de sólo un globo ocular o de ambos globos oculares.	1: UNILATERAL 2: BILATERAL
ESTADIO OFTALMOLÓGICO	Situación oftalmológica en que se encuentra la enfermedad al momento del diagnóstico.	Cualitativa ordinal politómica	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE RETINOBLASTOMA.	ESTADIOS: A,B,C,D Y E.
ENUCLEACIÓN	Extirpación del globo ocular, extrayéndolo de donde está alojado.	Cualitativa nominal dicotómica	Realización o no del procedimiento quirúrgico.	0: NO 1: SI
ESTADIO ANATOMOPATOLÓGICO	Situación anatomopatológica en que se encuentra	Cualitativa ordinal politómica	Estadio de la enfermedad por reporte histopatológico de menor a mayor en	1: OCULAR

	la enfermedad al momento del diagnóstico.		tres estadios.	2: ORBITARIO 3: METASTÁSICO
QUIMIOTERAPIA EMPLEADA	Fármacos empleados en el tratamiento del retinoblastoma que tienen como función el impedir la reproducción de las células cancerosas.	Cualitativa nominal politómica	De acuerdo al protocolo nacional de tratamiento: carboplatino/etopósido/vincristina, ciclofosfamida, ifosfamida/carboplatino/etopósido o sólo carboplatino.	1: CBP/VP16/VCR 2: CFM 3: ICE 4: MONODROGA CBP
CURSOS DE QUIMIOTERAPIA EMPLEADA	Magnitud que expresa el número de unidades elementales (cursos) de quimioterapia utilizadas durante el tratamiento.	Cuantitativa numérica continua	NUMERO DE CURSOS DE QUIMIOTERAPIA	1,2,3,4...
RADIOTERAPIA	Tratamiento del mediante radiaciones.	Cualitativa nominal dicotómica	Recibió radioterapia sí o no.	1: SI 2: NO
SITIO RADIADO	Lugar anatómico en el que el paciente recibió la radioterapia.	Cualitativa nominal politómica	Radioterapia a órbita, SNC o SNC y neuroeje.	1: ORBITA 2: SNC 3: SNC/NEUROEJE
TRATAMIENTO LOCAL	Tratamiento recibido en el sitio del tumor.	Cualitativa nominal politómica	De acuerdo al protocolo nacional de tratamiento: Termoquimioterapia, crioterapia, láser, quimioterapia intraarterial.	1: TERMOQUIMIO 2: CRIO 3: LASER 4: QIA
TOXICIDAD GRAVE	Paciente que haya requerido hospitalización por fiebre y neutropenia	Cuantitativa numérica continua	Número de eventos de fiebre y neutropenia	1,2,3, ETC.
DESENLACE	Estado final del paciente al término del estudio.	Cualitativa nominal politómica	Vivo sin actividad tumoral, muerto sin actividad tumoral, vivo con actividad tumoral, muerto con actividad tumoral.	1: VIVO SIN AT 2: MUERTO SIN AT 3: VIVO CON AT 4: MUERTO CON AT
TIEMPO DE SEGUIMIENTO	Duración del seguimiento del paciente.	Cuantitativa discreta	Calendario	Meses
SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO	Periodo transcurrido en meses desde el diagnóstico hasta la fecha de recaída.	Cuantitativa discreta	Calendario	Meses

	Con un seguimiento de 5 años.			
SUPERVIVENCIA GLOBAL	Periodo transcurrido en meses desde el diagnóstico hasta la última cita o muerte. Con un seguimiento de 5 años.	Cuantitativa discreta	Calendario	Meses
Muerte	Extinción del proceso homeostático y por ende el fin de la vida.	Cualitativa nominal dicotómica	Expediente clínico o certificado de defunción	1: Presente 2: Ausente

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Para el análisis estadístico se empleó el programa computacional SPSS 22.

Las técnicas descriptivas que se emplearon estuvieron en función del tipo de variable.

Se llevó a cabo un análisis simple del tipo de respuesta encontrado, posterior al término del tratamiento en base a: porcentaje de supervivencia, porcentaje de rescate ocular y número de efectos adversos graves.

Se cuantificó el tiempo de supervivencia libre de evento y supervivencia global a 7 años, con apego al protocolo nacional y se representaron en curvas de Kaplan-Meier con rango logarítmico

ASPECTOS ÉTICOS:

En acuerdo con los principios y las directrices que establece las buenas prácticas clínicas (BPC) de conformidad con los principios enunciados en la Declaración de Helsinki de 1964, y cuyo objetivo es la investigación en Farmacología Clínica, y

con apoyo en lo previsto en la Ley General de Salud, en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de prestación de Servicios de Atención Médica, y de acuerdo a la Declaración de Helsinki, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964), revisada por la 29ª Asamblea Médica Mundial (Tokio, 1975) y enmendada por la 35ª Asamblea Médica Mundial (Venecia, 1983) y la 41ª Asamblea Médica Mundial (Hong Kong, 1989), donde debe prevalecer el bienestar individual de los sujetos sometidos a estudio, por sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad.

Este estudio se llevó a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto manejando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos.

Estos mecanismos de seguridad consistieron en:

1. Revisión de este protocolo por el comité de investigación del Instituto Nacional de Pediatría.
2. Se archivará la información registrada del estudio durante un plazo mínimo de 2 años.
3. Se puso a disposición del Comité de Ética, de Investigación, y del Jefe de Servicio toda la información obtenida en este estudio
4. Asegurar la confidencialidad de la información del estudio, así como la identidad de los pacientes.
5. No se cobró por el estudio.

RESULTADOS.

Del año 2007 al 2014 fueron atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría 259 pacientes por el diagnóstico de Retinoblastoma de los cuales fueron evaluables 199 para este estudio. La edad media al diagnóstico fue de 23.5 meses (DE 16.4) con una mínima de 1.7 meses y máxima de 90.3 meses (rango 88.6). Del total de los pacientes, 136 (68.3%) presentaron retinoblastoma unilateral y 63 enfermedad bilateral (31.7%), lo cual cuantifica un total de 262 globos oculares tratados. En la distribución por estadio de la clasificación oftalmológica internacional se encontraron en estadio A 12 (4.5%), B 20 (7.6%), C 27 (10.3%), D 41 (15.6%) y estadio E 162 (61.8%), como se presenta en el gráfica 1. En cuanto a la distribución clínico patológica de acuerdo con la clasificación de Grabowski-Abramson, 170 (85.4%) fueron estadios oculares, 15 (7.5%) orbitarios no metastásicos y 14 (7%) orbitarios metastásicos, gráfica 2.

Seguro Popular.

Durante el período de estudio el seguro popular ha financiado un total de 772 cursos de quimioterapia para retinoblastoma, el rango de cursos en esta serie fue de 1 a 9 por paciente, media de 5.59, (DE 1.6). El tratamiento con quimioterapia se dividió en: quimioterapia neoadyuvante y adyuvante. La quimioterapia neoadyuvante se administró a 76 pacientes (38.2%) el resto 123 pacientes (61.8%) no la recibieron, fueron tratados con quimioterapia ayuvante posterior a la enucleación o enviados a vigilancia después de la enucleación o recibieron tratamiento con radioterapia paliativa, según el estadio en que se encontraron. Las principales causas para administrar quimioterapia neoadyuvante fueron: intento de

salvamento, que se presentó con una frecuencia de 65 (32.6%) siendo esta la principal causa de administración y la citorreducción en 11 pacientes (5.5%) como se muestra en la gráfica 3. De 65 intentos de rescate, se lograron 17(8.5%), de estos 5 fueron rescates de ambos ojos y 12 de uno solo. Doce (6%) de los rescates fueron logrados con quimioterapia sistémica además de la administración de terapias locales y en 5 (2.5%) ocasiones fue con quimioterapia intraarterial.

Primera línea de tratamiento.

Los pacientes recibieron diferentes esquemas dependiendo de estadio de la enfermedad, de manera que aquellos que recibieron quimioterapia sistémica como primer línea con (VCR) más carboplatino (CBP) más etopósido (VP-16) fueron 72 (36.18%) de los casos, seguido por el esquema con: CBP/VP-16 en 29(14.57%) y en tercer lugar ICE: Ifosfamida (IFM)/CBP/VP-16 en 22 (11%), es resto correspondió a monodroga con CBP 10 (5.03%), topotecan/VCR en 4 (2.01%) pacientes, CFM a 2 (1.01%) pacientes; por otro lado los pacientes que por las características clínicas, de imagen y anatomopatológicas fueron clasificados como estadio ocular de riesgo bajo e iniciaron protocolo de sólo vigilancia posteriormente a la enucleación fueron 60 y representaron el 30% del total de los pacientes, gráfica 4.

Segunda línea de tratamiento.

Posterior a esta primer línea, 25 (12.5%) pacientes presentaron recaída o progresión de la enfermedad, por lo cual, ameritaron una segunda línea de tratamiento. Los esquemas utilizados fueron: ICE en 11 (44%), topotecan/VCR en 7(28%) pacientes, CBP/VP16/VCR en 5 pacientes (20%) y CBP/VP16 en 2 (8%).

Radioterapia.

Respecto a la radioterapia los pacientes que la recibieron fueron 35 (17.6%), las indicaciones principales para esta modalidad terapéutica fueron salvamento ocular en estadios oculares, estadios orbitarios o bien con fin paliativo en aquellos pacientes que se encontraron fuera de tratamiento oncológico, las dosis administradas fueron de los 30 a 50 Gy, dependiendo la indicación de cada paciente en particular. El uso de radioterapia en estadios orbitarios presentó una supervivencia a 7 años del 100%, lo cual disminuyó al 65% para los que no la recibieron a 5 años, gráfica 5.

Toxicidad.

Como se mencionó previamente, durante los 7 años del período de estudio fueron administrados 772 cursos de quimioterapia, de los cuales se registraron 110 (14.2%) episodios de fiebre y neutropenia [FN]; el esquema con ICE presentó una frecuencia de 89 (80.9%) de los 110 eventos registrados; con el esquema de CBP/VP16/VCR se documentaron 13 (11.8%); CBP/VP16 en 2 (1.8%) ocasiones; el esquema con CFM 5(4.5%) ocasiones y topotecan/VCR en 1 (0.9%) ocasión, ver tabla 1.

Supervivencia.

La supervivencia global del grupo en total a 7 años fue del 80% como se muestra en la gráfica 6. La sobrevida libre de evento fue del 72% en el mismo período de tiempo, gráfica 7. Al reportar la sobrevida por estadio fue de 98% para estadios

oculares, 90% para orbitarios y 20% para los metastásicos, esa cifra se logró en estos últimos mediante la realización de Transplante de células hematopoyéticas.

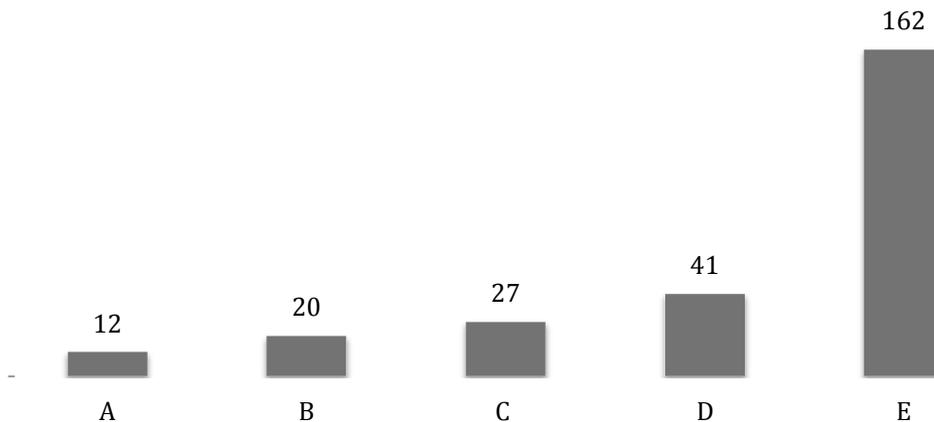
Estados de referencia.

Los estados de la República Mexicana de donde fueron referidos los pacientes estudiados durante el período de 7 años son: Estado de México con una frecuencia de 36 (18.1%), Distrito Federal 29 (14.6%), Guanajuato 18 (9%), Guerrero 17 (8.5 %) Veracruz 16 (8%), Oaxaca 13 (6.5%), Michoacán 11 (5.5%), Puebla 9 (4.5%), Morelos 8 (4%), Querétaro 7 (3.5%), Chiapas 6 (3%), Tamaulipas 6 (3%), Hidalgo 5 (2.5%), San Luis Potosí 4 (2%), Chihuahua 3 (1.5%), Sinaloa 2 (1%), Tabasco 2 (1%), Quintana Roo 2 (1%), Baja California 1 (0.5%), Coahuila 1 (0.5%), Jalisco 1 (0.5%), Yucatán 1 (0.5%) y Zacatecas 1 (0.5%), ver gráfica 8.

Gráfica 1.

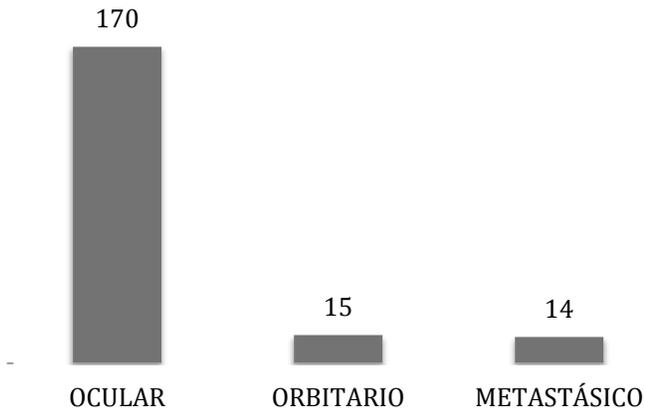
□

Distribución de frecuencias por estadio al diagnóstico



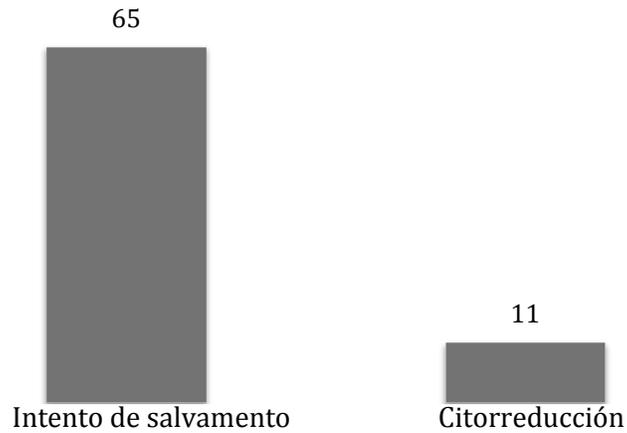
Gráfica 2.

**Clasificación clínico-patológica
Grabowski-Abramson**

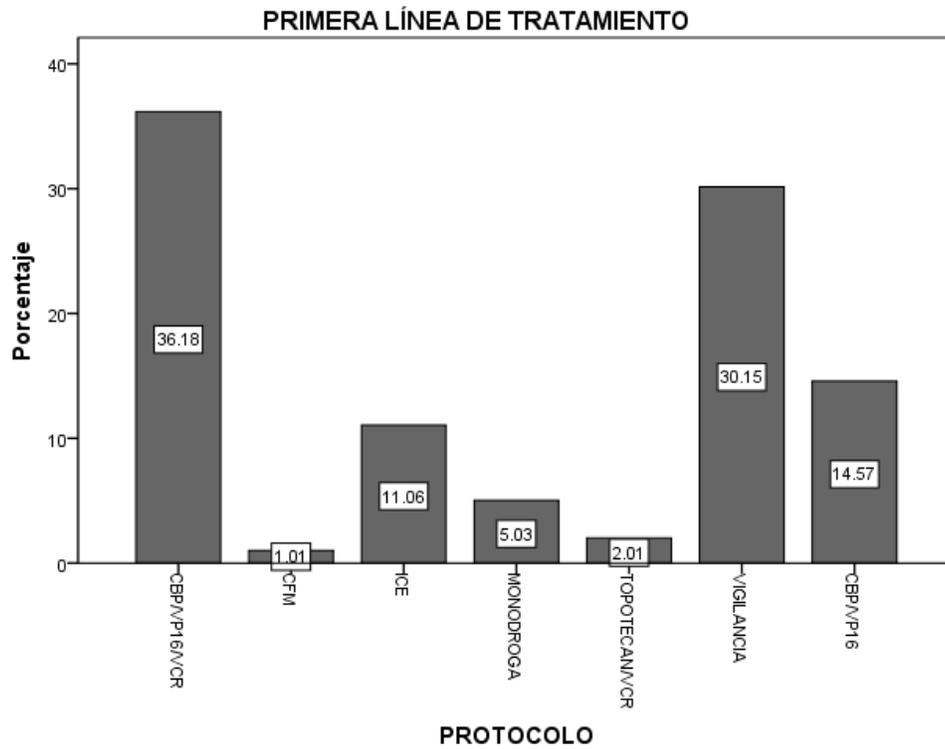


Gráfica 3.

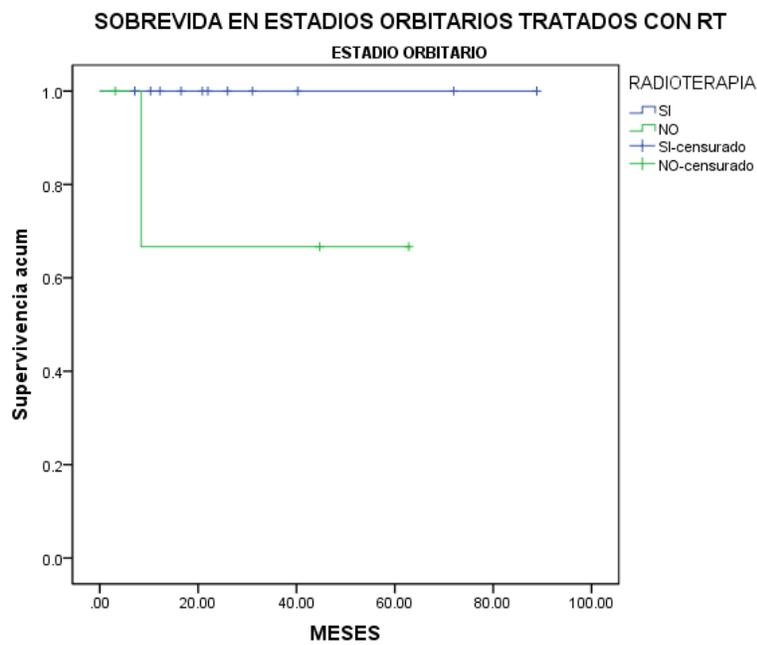
**CAUSAS DE ADMINISTRACIÓN DE
QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE**



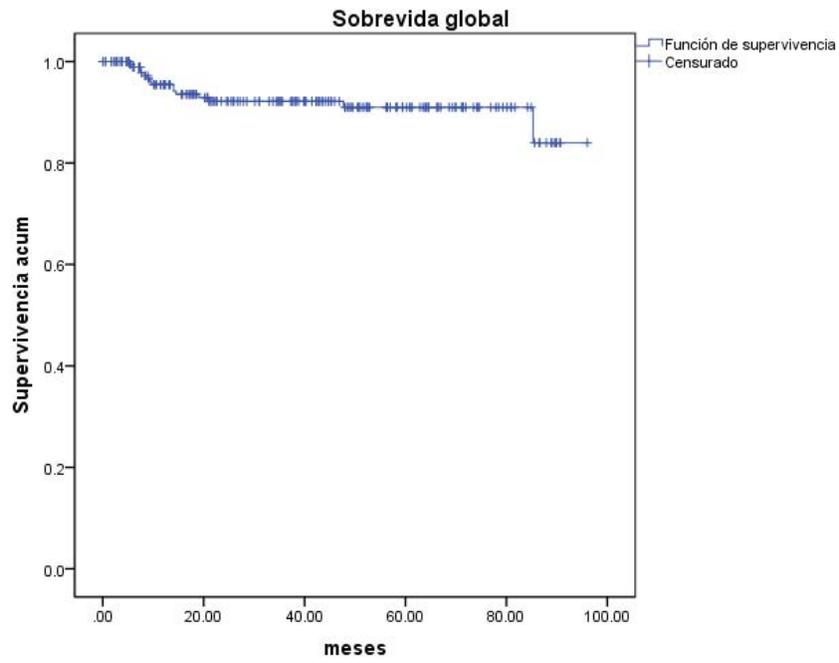
Gráfica 4.



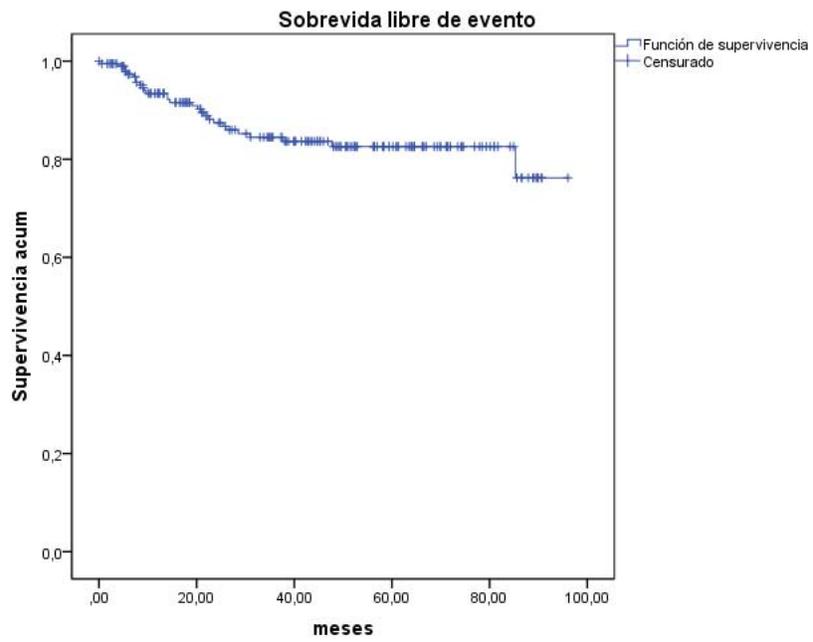
Gráfica 5.



Gráfica 6.



Gráfica 7.



Gáfica 8.

FRECUENCIA DE REFERENCIA POR ESTADOS DE LA REPÚBLICA MEXICANA

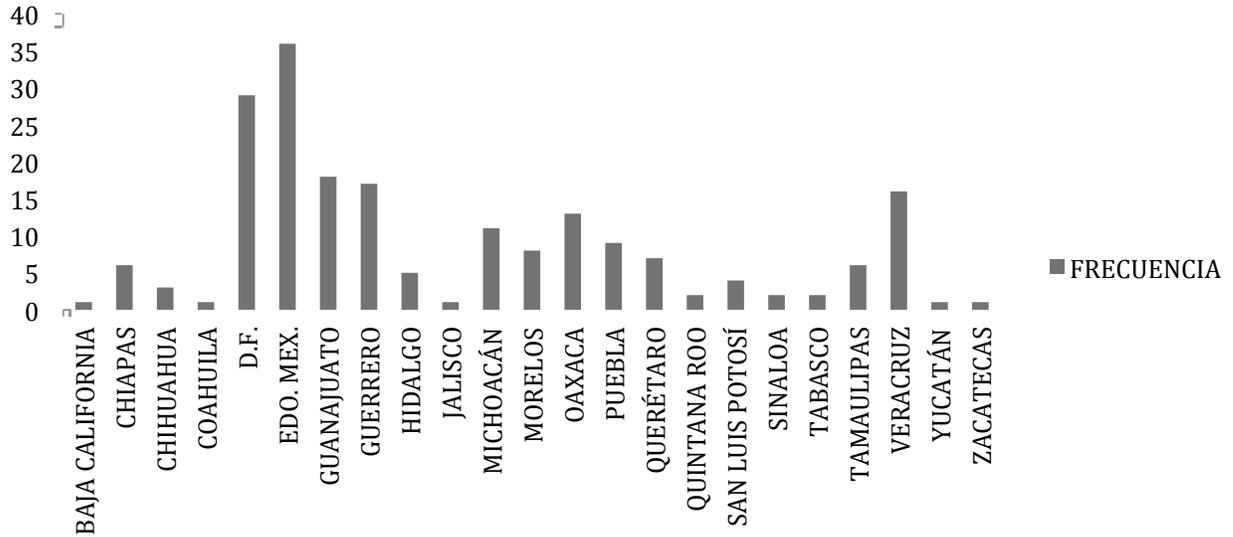


Tabla 1.

Eventos de fiebre y neutropenia

Protocolo	Frecuencia de FN	Porcentaje
CBP/VP16/VCR	13	11.8%
CBP/VP16	2	1.8%
CFM	5	4.5%
ICE	89	80.9%
TOPOTECAN/VCR	1	0.9%
TOTAL	110	100%

ANÁLISIS

El programa del Seguro Popular ha tenido un impacto muy benéfico en el pronóstico de los pacientes pediátricos de bajos ingresos con diagnóstico de cáncer. Fue desarrollado para proporcionar acceso a un paquete de servicios sanitarios, incluyendo salud integral de cáncer infantil y tratamiento con protección financiera en México. Uno de los principales logros de este programa es la disminución progresiva del número de niños que abandonaron el tratamiento debido a carga financiera. En 2007 fue emitida la cobertura completa para todos los cánceres infantiles, siendo este el motivo por el cual nuestro período de estudio inicia en ese año y se completa en diciembre de 2014. La adherencia al tratamiento antes del programa del Seguro Popular era de 48% y para el año 2011 ya era del 95%. Las iniciativas de este programa incluyen el respaldo de protocolos de tratamiento en oncología pediátrica como lo es el Protocolo Nacional para Retinoblastoma, el cual tiene como objetivos principales: estandarizar un protocolo a nivel nacional, efectivo, con poca toxicidad, dirigido por etapas, que incluya tratamiento multidisciplinario y evaluación de la supervivencia global y libre de enfermedad lograda en pacientes con retinoblastoma.^{1,2}

Del año 2007 al 2014 se recibieron 259 pacientes con diagnóstico de Retinoblastoma en el Instituto Nacional de Pediatría, de los cuales 199 fueron elegibles para el presente estudio. En total se aplicaron 772 cursos de quimioterapia lo cuales fueron solventados todos ellos por el seguro popular.

La edad media de presentación al diagnóstico fue de 23.5 meses (DE 16.4) con

una mínima de 1.7 meses y máxima de 90.3 meses (rango 88.6); fue similar a lo publicado internacionalmente, donde se reporta esta sucede a los 24 meses²⁴ y difiere de lo publicado previamente en México por Leal y cols en 2004,⁵ donde se había observado que la edad media de presentación era de 30.9 meses, lo cual podría hablarnos de una mejoría en la referencia del paciente, siendo más temprana durante los últimos años, pero no por eso más oportuna, ya que la mayoría continúan recibiendo en estadios oculares avanzados; si bien 170 (85%) de los pacientes se presentaron con retinoblastoma ocular, al estadificarlos con la clasificación Oftalmológica Internacional, se observó que 162(61%) fueron estadio E, 41(15.6%) estadio D, 27(10.3%) estadio C, 20(7.6%) B y sólo 12(4.5%) fueron estadio A; por lo cual la enucleación continúa siendo la regla al tratamiento mas que la excepción, y el rescate ocular es aún bajo, de 199 pacientes sólo se logró en 17(8.5%) pacientes, lo cual dista de lo reportado por países desarrollados donde el 80% de los pacientes son diagnosticados en estadios oculares tempranos y de estos el 70% son rescatados de la visión del o los ojos afectados.

El protocolo de quimioterapia más utilizado como primer línea de tratamiento en nuestro estudio fue CBP/VP16/VCR, en 36% de las ocasiones, dicho protocolo es también el más utilizado a nivel internacional para estadios intraoculares.²⁴ Y como segunda línea ante recaídas o progresión de la enfermedad la cual se presentó en nuestro estudio en 25 (12.5%) pacientes, el esquema más utilizado fue ICE, habiendo sido empleado en 11 (44%) de los 25 pacientes.

Respecto a la toxicidad, definida para nuestro estudio como eventos de fiebre y neutropenia, de los 772 cursos de quimioterapia aplicados, se registraron

110(14.2%) episodios de fiebre y neutropenia, estos principalmente relacionados con la administración de ICE en el 80.9%, el cual se administró como primer línea en estadios avanzados y como se comentó previamente fue el más utilizado como como segunda línea en recaídas o progresión de la enfermedad. El esquema CBP/VP16/VCR reportó en un total 13(11.8%) eventos de FN, lo cual evidencia que es poco aplasante y se puede administrar sin esperar como evento secundario frecuente hospitalizaciones secundarias a toxicidad grave, lo cual incrementa los costos de tratamiento.

El uso de Radioterapia en estadio orbitarios es muy importante. Se observó una supervivencia a 7 años del 100% de los pacientes con estadio orbitario tratados con radioterapia, la cual desciende hasta 65% para aquellos a quienes no recibieron esta modalidad terapéutica.

Respecto a la supervivencia global a 7 años, en el presente estudio fue del 80% lo cual es cercana pero aún menor, a la reportada por centros médicos de primer mundo a 5 años, en donde es del 90%²⁴ y la supervivencia libre de evento fue del 72% en el mismo período de tiempo.

CONCLUSIONES.

La aplicación del Protocolo Nacional para retinoblastoma, en estos 7 años de financiamiento por el Seguro Popular ha permitido disminuir el abandono del tratamiento relacionado con los altos costos, lo cual se refleja en la supervivencia global a 7 años del 80%.

El Instituto Nacional de Pediatría continúa siendo un centro de referencia a nivel nacional de esta enfermedad y aunque la edad media al diagnóstico es similar a la reportada por países de primer mundo, en México continúa siendo diagnosticado tardíamente, ya que la mayor parte de los pacientes se reciben en estadios avanzados de la enfermedad, lográndose un bajo porcentaje de rescate ocular (8.5%), a diferencia de los países del primer mundo (70%), por lo cual deberá incidirse en la detección más temprana de esta enfermedad y la referencia oportuna a centros que cuenten con el personal y equipo necesarios para poder ofrecer un tratamiento que permita preservar la visión de los niños con retinoblastoma en México.

VIII. BIBLIOGRAFÍA:

1. Rivera-luna, R., Shalkow-klincovstein, et al. Descriptive Epidemiology in Mexican children with cancer under an open national public health insurance program. *BMC CANCER*, 14(14), 2014.
2. Rivera-Luna, R., Correa-González, et al. Incidence of childhood cancer among Mexican children registered under a public medical insurance program. *International Journal of Cancer*, 2013; 132(7), 1646–1650.
3. Abramson DH, Scheffler A. Update on Retinoblastoma. *Retin J Retin Vitro Dis.* 2004;24(6):2004
4. Secretaría-de-Salud. *Diagnóstico y Manejo de Retinoblastoma*. MEXICO: SECRETARIA DE SALUD; 2013.
5. Leal-Leal C, Flores-Rojo M, Medina-Sansón a, et al. A multicentre report from the Mexican Retinoblastoma Group. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(8):1074–7. doi:10.1136/bjo.2003.035642.
6. Nisha N-G, Yujuan W, Mohammad JA, Honavar SG, Martine J. J, Chan C-C. Genetics of Primary Intraocular Tumors. *Ocul Immunol Inflamm.* 2012;20(4):244–254. doi:10.3109/09273948.2012.702843.Genetics.
7. Abramson DH, Camille S. Retinoblastoma in the first year of life. *Ophthalmic Paediatr.* 1992;13(4):191–203.
8. Dimaras H, Kimani K, Dimba E a O, et al. Retinoblastoma. *Lancet.* 2012;379(9824):1436–46. doi:10.1016/S0140-6736(11)61137-9.
9. Aerts I, Lumbroso-Le Rouic L, Gauthier-Villars M, Brisse H, Doz F, Desjardins L. Retinoblastoma. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:31. doi:10.1186/1750-1172-1-31.
10. Hurwitz R, Shields C, Shields J. Retinoblastoma. In: Pizzo P, Poplack D, eds. *Principles and practice of pediatric oncology*. USA: 4th Lippincott Williams & Wilkins Publisher; 2002:825–846.
11. Leal-Leal CA. Retinoblastoma. In: R. RL, ed. *El niño con cáncer. Los padecimientos más comunes para el médico no especialista*. México: ETM; 2007:123–136.
12. Society CO. National Retinoblastoma Strategy Canadian Guidelines for Care Stratégie thérapeutique du rétinoblastome guide clinique canadien. *Can J Ophthalmol.* 2009;44.
13. Sastre X, Chantada GL, Doz F, et al. Proceedings of the consensus meetings from the International Retinoblastoma Staging Working Group on the pathology guidelines for the

examination of enucleated eyes and evaluation of prognostic risk factors in retinoblastoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(8):1199–202. doi:10.1043/1543-2165-133.8.1199.

14. Chantada G, Luna-fineman S, Sitorus RS, et al. CLINICAL PRACTICE GUIDELINES SIOP-PODC Recommendations for Graduated-Intensity Treatment of Retinoblastoma in Developing Countries. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(November 2012):719–727. doi:10.1002/pbc.

15. González-Almaraz, Pineda-Cárdenas, Garza-Ruíz. Nuevos e intrigantes conceptos en la génesis del retinoblastoma: Análisis y revisión del tema. *Rev Mex Oftalmol.* 2004;7(2):57–70.

16. Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, Marr B, Gobin YP. Superselective ophthalmic artery chemotherapy as primary treatment for retinoblastoma (chemosurgery). *Ophthalmology.* 2010;117(8):1623–9. doi:10.1016/j.ophtha.2009.12.030.

17. Shields JA, Shields CL. *Intraocular Tumors: A text and Atlas.* 1st ed. (Zorab R, ed.). Philadelphia, Pennsylvania.: W.B. Saunders Company; 1992:1992.

18. Secretaría-de-Salud. Consejo Nacional para la Prevención y el Tratamiento del Cáncer en la Infancia y Adolescencia. *Protocolos Técnicos Cáncer en Niños.* (General C de S, ed.). México: Editores de Textos Mexicanos; 2010.

19. Abramson DH. Chemosurgery for Retinoblastoma: What We Know After 5 Years. *Arch Ophthalmol.* 2011;129(11). doi:10.1001/archophthalmol.2011.354.Text.

20. Abramson DH, Frank CM. Second nonocular tumors in survivors of bilateral retinoblastoma: a possible age effect on radiation-related risk. *Ophthalmology.* 1998;105(4):573–9; discussion 579–80. doi:10.1016/S0161-6420(98)94006-4.

21. Gombos DS, Hungerford J, Abramson DH, et al. Secondary acute myelogenous leukemia in patients with retinoblastoma: is chemotherapy a factor? *Ophthalmology.* 2007;114(7):1378–83. doi:10.1016/j.ophtha.2007.03.074.

22. Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, Kim JW, Gobin YP. A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma initial results. *Ophthalmology.* 2008;115(8):1398–404, 1404.e1. doi:10.1016/j.ophtha.2007.12.014.

23. Friedrich MJ. Retinoblastoma Therapy Delivers Power of Chemotherapy With Surgical Precision. *Jama.* 2011;305(22):2011. doi:10.1001/jama.2011.778.Text.

24. Pizzo, P. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 16 Edition, Lippincott Williams and Wilkins, pags. 809-834.