



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**“IMPORTANCIA DEL TIEMPO TRANSCURRIDO ENTRE LA SOSPECHA Y EL
DIAGNÓSTICO DEFINITIVO DE RETINOBLASTOMA EN EL PRONÓSTICO DE
LA ENFERMEDAD EN PACIENTES REFERIDOS AL INSTITUTO NACIONAL
DE PEDIATRÍA DURANTE LOS ÚLTIMOS 3 AÑOS”**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

PRESENTA:

Dr. Nelson Santiago Reina Bedon.

TUTOR:

Dra. Ana María Borbolla Periterra.





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TÍTULO DE LA TESIS

IMPORTANCIA DEL TIEMPO TRANSCURRIDO ENTRE LA SOSPECHA Y EL
DIAGNÓSTICO DEFINITIVO DE RETINOBLASTOMA EN EL PRONÓSTICO DE
LA ENFERMEDAD EN PACIENTES REFERIDOS AL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA DURANTE LOS ÚLTIMOS 3 AÑOS.



DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR

DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA ANA MARÍA BORBOLLA PERTIERRA

TUTOR DE TESIS



DRA PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
FÍS. MAT FERNANDO GALVÁN CASTILLO

ASESORES METODOLÓGICOS

Dedicatoria:

A mi madre, quien siempre tengo presente y a quien extraño mucho.
A mi padre, ejemplo de trabajo y superación.
A mis hermanos por su apoyo incondicional.

A mi hija y esposa quienes dieron sentido a mi vida y la razón por la cual hacen
que todo valga la pena.

ÍNDICE

1.- RESUMEN	3
2.- ANTECEDENTES.....	4
2.1.- CONCEPTO E HISTORIA	4
2.2.- EPIDEMIOLOGÍA.....	4
2.3.- GENÉTICA	5
2.4.- CUADRO CLÍNICO	6
2.5.- DIAGNÓSTICO.....	8
2.6.- ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS.....	8
2.7.- DIAGNOSITCO DIFERENCIAL	9
2.8.- CLASIFICACIÓN	9
2.9.- TRATAMIENTO	9
3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
4.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	13
5.- JUSTIFICACIÓN.....	14
6.- OBJETIVO GENERAL	15
7.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	15
8.- MATERIALES Y MÉTODOS.....	16
9.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO	18
10.- RESULTADOS.....	19
11.- DISCUSIÓN.....	37
12.- CONCLUSIONES.....	42
13.- BIBLIOGRAFÍA.....	43
14.- ANEXOS	47

1.- RESUMEN

TÍTULO: Importancia del tiempo transcurrido entre la sospecha y el diagnóstico definitivo de retinoblastoma en el pronóstico de la enfermedad en pacientes referidos al Instituto Nacional de Pediatría durante los últimos 3 años.

OBJETIVO: Analizar el tiempo transcurrido desde la aparición del primer síntoma de la enfermedad hasta la confirmación de retinoblastoma en pacientes referidos al Instituto Nacional de Pediatría desde enero 2015 hasta diciembre 2017.

MÉTODOS: Se estudiaron 137 expedientes clínicos referidos de todo el país con diagnóstico probable de retinoblastoma. Los datos se obtuvieron del expediente electrónico a través de la plataforma Medsys y los expedientes físicos. Se realizó un análisis descriptivo de las variables del estudio en el programa estadístico SPSS versión 21. Se determinó la frecuencia, el promedio y porcentajes de afectación por edad, sexo, lateralidad, lugar de origen, primer síntoma, estadio clínico a su llegada al instituto, enucleaciones realizadas por lateralidad, protocolo de salvamento ocular en retinoblastoma bilateral, enucleaciones posterior a salvamento ocular y muerte. Así como el tiempo promedio de retraso en el diagnóstico.

RESULTADOS: 98 expedientes se incluyeron en el estudio, la edad promedio al diagnóstico fue de 22.91 meses (mediana 22 meses); 52% fueron del sexo femenino y el 48% del sexo masculino. 59 de los 98 archivos clínicos estudiados registraron afección unilateral y 39 afección bilateral. El 48% registraron como estados de origen a CDMX, Estado de México y Veracruz. El 72.4% presentaron como primer síntoma a la leucocoria, seguido de estrabismo y ojo rojo con 15.3% y 4.1% respectivamente. Según la clasificación internacional de retinoblastoma el estadio E fue el más frecuente; 44.6% para el ojo derecho y 46.8 % para el ojo izquierdo. El retraso en el diagnóstico fue de 4.73 meses (mediana 3 meses). En 81 expedientes se documentó enucleación, en el caso de retinoblastoma unilateral el 86.4% sufrieron enucleación de primera intención; en retinoblastoma bilateral 24 entraron a protocolo de salvamento ocular y 9 terminaron enucleados posterior a salvamento ocular. Se registraron 8 defunciones.

CONCLUSIONES: La edad promedio al diagnóstico y el tiempo promedio de retraso diagnóstico han disminuido en relación a años anteriores; sin embargo, el estadio clínico avanzado de presentación al momento del diagnóstico por un especialista sigue siendo frecuente, lo que limita las opciones de tratamiento y aumenta el riesgo de enucleaciones. Insistir en las campañas de información sobre el retinoblastoma, crear un programa multidisciplinario nacional sobre esta patología con responsabilidad estatal, entrenar al personal de primer contacto para identificar datos clínicos tempranos de retinoblastoma, agilizar los sistemas de referencia hacia los centros de concentración y crear una base de datos nacional con la colaboración y experiencia de todas las unidades especializadas en el manejo de este tipo de cáncer pueden proporcionar en el futuro mejores resultados.

2.- ANTECEDENTES

2.1.- CONCEPTO E HISTORIA

El retinoblastoma (Rb) es un tumor maligno que se origina en la capa nuclear de la retina, suele aparecer en la primera infancia y puede estar presente al nacimiento. Se considera el tumor intraocular maligno más frecuente en México.¹

El primer caso reportado es atribuido a Pawius, quien identificó este tumor a través de una autopsia, publicando sus hallazgos en 1597. Este tumor fue conocido como "*fungus haematodes*" en los años mil ochocientos, sin embargo el famoso patólogo alemán Virchow introdujo el término glioma de la retina. Años después Hirschberg dividió al glioma antes descrito en endofítico y exofítico, términos que actualmente siguen siendo utilizados para describir los patrones de crecimiento de este tumor retiniano.²

Para los hallazgos histológicos que son característicos en esta patología se llevaron a cabo dos trabajos en diferentes lugares; Simon Flexner describió a través del hospital Johns Hopkins en 1891 estructuras en forma de rosetas presentes a nivel histológico. Seis años después en Viena, Hugo Wintersteiner confirma los hallazgos de Flexner y señaló que estas células agrupadas formando rosetas se asemejan a conos y bastones. Posteriormente estas rosetas de Flexner-Wintersteiner fueron reconocidas como características importantes del Rb.²

El término retinoblastoma fue utilizado por primera vez por el famoso patólogo americano Veroheff y aceptado por la Sociedad Americana de Oftalmología en 1926.³

2.2.- EPIDEMIOLOGÍA

El Rb representa el 3% de todas las neoplasias malignas de la infancia; en México comprende el segundo tumor sólido maligno en pediatría.^{4, 5} Según la Organización Mundial de la Salud la incidencia estimada es de 1 en 16,000-18,000 nacimientos anualmente con 7000 y 8000 casos nuevos por año en todo el mundo; siendo 3.5 por millón de niños menores de 15 años y 11.8 por millón de niños menores de 5 años.⁴

La incidencia de Rb ajustada por edad en los Estados Unidos y Europa tiene 2-5 casos por millón de niños, pero la incidencia de esta neoplasia no se distribuye por igual en todo el mundo; la cual parece ser más alta en África, India, y entre niños de descendencia indígena en el norte de América (6-10 casos por millón de niños).⁴

Así en países de ingreso económico medio-alto como México ha sido estimada en 56 niños por millón de habitantes, sin embargo la tasa de incidencia en estados pobres de México como Chiapas puede ser comparable con las tasas de África e India, aunque es difícil valorar el impacto de estas estadísticas en el país ya que se considera un tumor infra diagnosticado debido a la escasez de registros nacionales o el desconocimiento de la enfermedad.⁶ La edad al diagnóstico varía de país en país, en México el promedio de edad es 27.68 meses, y va desde un día a 182 meses.⁵

2.3.- GENÉTICA

El retinoblastoma puede presentarse de dos formas: heredable y no heredable. El 30 a 40 % de todos los Rb corresponden a la primera y el 60 a 70% de todos los Rb corresponden a la segunda forma.⁷ En 1971 A. Knudson propuso la teoría del “doble Hit” en donde describió que para la transformación de una célula retiniana normal a una célula maligna, se necesita la presencia de dos mutaciones consecutivas con la respectiva pérdida de heterocigocidad. De manera que en la forma heredable la primera mutación y el “primer hit” se encuentran en la célula germinal y por tanto presente en todas las células del cuerpo, predisponiendo a segundas neoplasias como sarcoma osteogénico, sarcoma de tejidos blandos (particularmente el leiomiomasarcoma) y el melanoma maligno. El “segundo hit” ocurre específicamente en las células de la retina en desarrollo (Figura 1). En la forma no heredable “ambos hits” ocurren en una única célula de la retina lo que dará su clínica particular unilateral y unifocal. Una cuarta parte de las mutaciones germinales son familiares con patrón de herencia autosómico dominante y el resto son el resultado de mutaciones germinales “de novo”.⁷

Cabe mencionar que en una pequeña proporción de pacientes con clínica unifocal y unilateral, no se ha identificado mutación puntual en el gen del

retinoblastoma (RB1) como lo demostró Rushlow et al. quién en su estudio describió las características del Rb en ausencia de mutación del gen RB1 y encontró una asociación con un alto nivel de amplificación de MYCN. De manera normal el MYCN es un promotor del ciclo celular. Al amplificar este gen se desencadena una proliferación celular descontrolada. En estos pacientes también se demostró que presentaban características histológicas diferentes a las encontradas en Rb con mutación RB1. Además la edad de diagnóstico es más temprana en estos pacientes comparado con aquellos que presentan la mutación en el gen RB1 (4.5 meses y 12 meses respectivamente).⁸

El gen del retinoblastoma (RB1), se localiza en el brazo largo del cromosoma 13 (13q14), y codifica una proteína nuclear (Rb), la cual actúa como supresor tumoral. Esta proteína tiene la capacidad de limitar la progresión del ciclo celular, específicamente evitando el paso de la fase G1 a la fase S. Por lo tanto la pérdida en función de esta proteína provoca desregulación del ciclo celular. En 1982 Gallie y colaboradores describieron una forma benigna de esta neoplasia llamándola Retinoma. Consiste en una pequeña atrofia de células coriorretinianas y es el resultado de una mutación muy rara del gen Rb1.⁹

En una serie retrospectiva de 17 casos, se observó que estas áreas de atrofia fueron sugestivas de regresión tumoral, sin embargo presentaron un 4% de riesgo para la transformación maligna, lo que obliga a una vigilancia estrecha en estos pacientes afectados por esta variedad de Rb.¹⁰

2.4.- CUADRO CLÍNICO

Leucocoria, que consiste en un reflejo pupilar blanco a la exploración del fondo de ojo; es el signo encontrado con mayor frecuencia en esta patología seguida de estrabismo, nistagmos y ojo rojo, demostrado por Abramson y colaboradores en su estudio retrospectivo de 1831 pacientes; encontraron que la leucocoria se presentó en el 54% seguido de estrabismo en un 19%. La edad media al diagnóstico fue de 20 meses.¹¹ Estos hallazgos fueron confirmados por Asencio-López y colaboradores, quienes revisaron 108 expedientes clínicos de niños menores de un año diagnosticados con Rb en el Instituto Nacional de Pediatría

INP; y encontraron que 86.1% de los pacientes presentaban leucocoria, seguido de estrabismo en el 24.1%.⁵

Abramson correlacionó estos signos con la supervivencia del paciente y la conservación del ojo. La leucocoria y el estrabismo se asociaron con una excelente supervivencia del paciente afectado de manera unilateral o bilateral, sin embargo la tasa de conservación del globo ocular fue muy baja en ambas presentaciones.¹¹ Entre los hallazgos menos frecuentes se encuentran: disminución de la visión, inflamación ocular, y rubeosis del iris causada por neovascularización de esta estructura. El dolor no suele estar presente, salvo que se acompañe de glaucoma.

La edad al diagnóstico varía entre regiones y depende de varios factores sociodemográficos, sin embargo en México el promedio de edad es 27.68 meses.¹²

La presentación clínica al diagnóstico puede ser con afección uni o bilateral dependiendo del componente genético del mismo.

El Rb durante el examen de fondo de ojo se presenta como una masa intrarretiniana traslúcida solitaria o multifocal, bien circunscrita. Mientras el tumor va creciendo adquiere un color rosado con vasos sanguíneos dilatados, presentando tres patrones de crecimiento:

Exofítico: consiste en un crecimiento vertical del tumor por debajo de la retina hacia el espacio sub retiniano, produciendo como complicación el desprendimiento de la retina de tipo exudativo.

Endofítico: el crecimiento vertical del tumor se dirige hacia la cavidad vítrea, es muy friable, y se producen siembras de células tumorales en esta cavidad. En este patrón de crecimiento se puede producir pseudo hipopion y pseudo endoftalmitis debido a la migración de células neoplásicas hacia la cámara anterior del ojo, y a la necrosis espontánea de estas produciendo una reacción inflamatoria intraocular importante.

Infiltrante difuso: se considera el menos común de los patrones de crecimiento. Se caracteriza porque tiene poca capacidad para crecer verticalmente manteniéndose como una neoplasia relativamente plana. Puede presentar heterocromía del iris debido a la neovascularización de esta estructura secundario a isquemia.

2.5.- DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en los hallazgos específicos encontrados en la exploración oftalmológica y complementada con estudios de imagen. Como se mencionó anteriormente se considera que la leucocoria es el signo que se encuentra con mayor frecuencia.^{11, 5}

El reflejo de ojo rojo se ha considerado como la herramienta adecuada para la evaluación oftalmológica del recién nacido ya que permite la detección temprana de problemas oculares como catarata congénita, errores de refracción y Rb permitiendo una intervención precoz.¹³

La Asociación Americana de Pediatría recomienda que a todos los neonatos, lactantes y niños se le debe realizar el estudio de reflejo de ojo rojo por un pediatra o médico de atención primaria capacitado en esta técnica de exploración, antes del egreso del recién nacido y durante los controles de rutina del niño sano.¹⁴

Li y colaboradores estudiaron la capacidad de detectar Rb a través de la prueba de reflejo rojo. Se simuló lesiones tumorales de diferentes tamaños en discos colocados a alturas diferentes y fijados en la retina de ojos modelo. Cinco examinadores bajo oftalmoscopia directa evaluaron el reflejo de ojo rojo con visión directa y oblicua. Se encontró que las lesiones fueron mejor detectadas usando dilatación pupilar a través de fármacos y bajo visión oblicua.¹⁵

A pesar de que la sensibilidad es baja según Sun M. y colaboradores, la realización temprana ha permitido la detención precoz de patología ocular que ha permitido una intervención temprana.¹⁶

La importancia de un diagnóstico a tiempo de esta neoplasia mejora de manera importante el pronóstico, sin embargo otros factores influyen como por ejemplo: el componente genético, la naturaleza del tumor y su extensión.^{1, 5, 11, 17}

El retraso en el diagnóstico se ha asociado con pobres resultados para retinoblastoma según Brasme y colaboradores.¹⁸

2.6.- ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Si bien en un inicio el diagnóstico es clínico, se requiere de estudios de imagen para documentar el tumor y realizar diagnósticos diferenciales. El ultrasonido

(USG), angiografía, tomografía óptica, tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) se encuentran disponibles en la actualidad, unos con mayor accesibilidad que otros. La tomografía computarizada permite determinar extensiones extra oculares del tumor, aunque esta se debe evitar realizarla en pacientes con enfermedad hereditaria por el riesgo de segundas neoplasias secundarias a la radiación. RMN se considera más apropiada para detectar invasiones en el nervio óptico y la presencia de un tumor intracraneal asociado.

2.7.- DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Entre las patologías para realizar diagnóstico diferencial se incluyen todas aquellas que cursen con leucocoria por ejemplo: enfermedad de Coats, vasculatura fetal persistente, hemorragia del vítreo, retinopatía exudativa familiar, toxocariasis, catarata congénita, desprendimiento de la retina, coloboma etc.

2.8.- CLASIFICACIÓN

Existe diversas escalas de clasificación, sin embargo la clasificación internacional para el retinoblastoma intraocular (CIRB) que en su variables incluye la extensión y tamaño tumoral junto con la probabilidad de salvamento ocular es la más usada actualmente por los colegios médicos especializados entre ellos el Children's Oncology Group (COG). (Tabla 2).

2.9.- TRATAMIENTO

Los objetivos que persigue el tratamiento del Rb incluyen:

- Erradicar la enfermedad.
- Conservar la agudeza visual.
- Prevenir secuelas tardías.

El arsenal terapéutico de primera línea incluye quimioterapia local y sistémica, crioterapia, fotoablación con láser, y enucleación.

La elección del tratamiento inicial se basa en el tamaño y la ubicación del tumor, la edad del paciente y el pronóstico visual.

Tumores de bajo riesgo.

La mayoría de los pacientes con tumores extrafoveales unilaterales o bilaterales sin siembra subretiniana o vítrea se pueden tratar con técnicas focales, incluida la crioterapia o la fotocoagulación con láser. En pacientes con tumores que involucran la mácula, la fotocoagulación con láser y la crioterapia pueden comprometer la visión central; por lo tanto la quimioterapia local o sistémica generalmente se usa para reducir el tamaño del tumor antes de realizar una terapia focal.¹⁹

Enfermedad bilateral.

Para pacientes con enfermedad bilateral en la que el tumor se encuentra en etapa avanzada las opciones de tratamiento pueden incluir:

- Tratamiento local (Fotocoagulación con láser, crioterapia) para el ojo menos afectado y si el tumor es pequeño y extrafoveal. Enucleación más quimioterapia adyuvante si existen factores de riesgo patológicos para el ojo más avanzado.
- Quimioterapia sistémica
- Quimioterapia intraarterial bilateral con o sin quimioterapia intravítrea

Para pacientes con enfermedad avanzada bilateral, si un ojo está principalmente enucleado, se puede usar quimioterapia sistémica o local para tratar de salvar el segundo ojo.

Retinoblastoma trilateral.

Consta de Rb unilateral o bilateral asociado con un tumor intracraneal que es histológicamente similar.

Históricamente, el tratamiento para pacientes con retinoblastoma trilateral ha sido la resección neuroquirúrgica seguida de quimioterapia y radioterapia craneal o craneoespinal. A pesar de la terapia agresiva, el retinoblastoma trilateral es

altamente fatal. El uso de regímenes quimioterapéuticos intensivos combinados con el rescate de células madre hematopoyéticas autólogas se ha asociado con la supervivencia libre de enfermedad prolongada en series de casos.²⁰

Modalidades de tratamiento para la enfermedad intraocular.

Quimioterapia: el alto riesgo de cánceres secundarios inducidos por la radiación en pacientes con Rb ha llevado a los esfuerzos para reemplazar la radioterapia con quimioterapia combinada con medidas locales de consolidación, como la crioterapia o la fotocoagulación con láser.

El Rb se considera un tumor sensible a la quimioterapia. Los agentes más comúnmente utilizados en quimioterapia intraarterial incluyen carboplatino y topotecan; varios regímenes se utilizan para la terapia sistémica, más comúnmente carboplatino, vincristina, etopósido y topotecán.

Quimioterapia intraarterial (OAC): su objetivo es disminuir los efectos secundarios sistémicos y administrar quimioterapia localizada con altas dosis. En este procedimiento, se introduce una cánula a través de la arteria femoral y se avanza al ostium de la arteria oftálmica. En una revisión sistemática y meta-análisis que incluyó 12 series de casos que informaban el resultados en 655 pacientes (747 ojos) tratados con OAC, se logró el rescate global en un 66%.²¹

Quimioterapia intravítrea: se usa comúnmente junto con la OAC o la quimioterapia sistémica para el tratamiento de las semillas vítreas recurrentes o refractarias. En una revisión sistemática de 2013 de 14 estudios (incluidas > 1300 inyecciones intravítreas), solo se identificó un solo caso de diseminación del tumor extraocular. La dosis óptima y la toxicidad potencial de esta modalidad de tratamiento aún no se han dilucidado por completo; sin embargo, ha sido extremadamente exitoso en el tratamiento de la siembra vítrea.¹⁹

Crioterapia y fotocoagulación con láser: la criocoagulación y o la fotocoagulación con láser pueden usarse para tratar tumores más pequeños (<6 mm de diámetro y <3 mm de grosor) y se pueden usar junto con la quimioterapia. Si estas modalidades locales son exitosas, el tumor tratado por lo general responde dentro de las seis semanas, aunque puede llevar más tiempo. Las

complicaciones de estos métodos incluyen desprendimiento de retina, desprendimiento de retina regmatógeno (con crioterapia), oclusión vascular retiniana visualmente significativa, hemorragia vítrea, tracción retiniana y fibrosis.

Enucleación: la enucleación generalmente está indicada para tumores grandes con un potencial visual limitado o nulo; ojos ciegos y dolorosos; y o tumores que se extienden hasta el nervio óptico. La enucleación también suele ser el tratamiento preferido en ojos que han fallado con el tratamiento conservador y tienen un potencial visual deficiente. Además, la enucleación a menudo se realiza si el ojo tiene glaucoma secundario. Las complicaciones potenciales de la enucleación incluyen la perforación escleral inadvertida con la siembra de células tumorales en la órbita. Los niños que se someten a enucleación para el Rb deben ser monitoreados de cerca por una recaída orbital en los dos años posteriores a la cirugía. En una cohorte de 1674 pacientes consecutivos sometidos a enucleación entre 1914 y 2006, la incidencia de recurrencia orbital fue del 4,2 por ciento.²²

3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Una sospecha diagnóstica realizada a tiempo puede resultar trascendental a la hora de establecer el tratamiento y pronóstico del cáncer en la edad pediátrica. En este sentido Brasme y colaboradores reportaron en su revisión sistemática la asociación entre retraso en el diagnóstico y pobres resultados en retinoblastoma.¹⁸ De ahí que la sospecha oportuna y la referencia adecuada de esos pacientes permitirá ofrecer un tratamiento conservador y curativo. Sin embargo se estima que en México un tercio de los pacientes son diagnosticados en etapas avanzadas de la enfermedad.¹ Varios factores socio demográficos se han asociado a estadios avanzados como por ejemplo pobreza prenatal, bajo nivel educativo de la madre y la presencia de piso de tierra en el hogar. Datos similares se encontraron en publicaciones de países latinoamericanos.⁶ Se presume que estos retrasos en el diagnóstico pueden ser causados por desconocimiento de la enfermedad; como lo demostró Leal Leal C. al aplicar un cuestionario que incluía aspectos generales, de diagnóstico y de referencia en Rb. 791 estudiantes fueron evaluados de los cuales solo el 3,3% demostraron competencia sobre el tema y menos del 50% diagnosticaron la enfermedad cuando se mostró una imagen a color de Rb.²³

A pesar de estos datos el mismo Brasme en su estudio antes citado concluye que establecer una relación entre retraso en el diagnóstico y el pronóstico es complejo y probablemente depende más de la naturaleza y biología del tumor que de los factores familiares o médicos.

El presente estudio quiere corroborar la relación existente entre estas dos variables en niños referidos al instituto nacional de pediatría en los últimos 3 años y comprobar si el tiempo en el retraso al diagnóstico ha disminuido así como la influencia de un diagnóstico temprano sobre el pronóstico de la enfermedad.

4.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el tiempo promedio de retraso al diagnóstico en pacientes referidos al Instituto Nacional de Pediatría desde enero 2015 hasta diciembre 2017?

5.- JUSTIFICACIÓN

El Retinoblastoma al ser la segunda causa más frecuente de tumor sólido en la edad pediátrica, requiere de un diagnóstico oportuno ya que esta patología necesita de un tratamiento integral y personalizado que permita mejorar la tasa de supervivencia, preservar la visión útil y evitar las secuelas ocasionadas por un tratamiento agresivo. El salvamento ocular es uno de los objetivos en el tratamiento de la enfermedad, el diagnóstico en estadios más tempranos permite mejores tasas de supervivencia.

En relación al diagnóstico, un estudio retrospectivo en pacientes menores de un año diagnosticados de Rb en el instituto nacional de pediatría demostró que la edad promedio al diagnóstico fue de 7.5 meses, la tasa de supervivencia promedio fue de 92% y la tasa de supervivencia libre de enfermedad fue del 84%. Concluyendo que el diagnóstico temprano mejora drásticamente el pronóstico de la enfermedad.⁵ En relación al retraso en el diagnóstico Ramírez Ortiz y colaboradores realizaron un análisis retrospectivo de pacientes con Rb en el hospital Federico Gómez entre el 2000 al 2010 y encontraron que el tiempo promedio en el retraso del diagnóstico fue de 6.7 meses (n= 107) para casos unilaterales y 7.5 meses (n=67) para casos bilaterales¹. En contraste; en países de primer mundo con un sistema de salud funcional como Inglaterra reportan que el tiempo promedio transcurrido entre el primer síntoma y la atención en un centro de primer nivel fue de 28 días; la referencia desde un servidor de salud de atención primaria a un especialista en oftalmología fue de 3 días, y el promedio desde el oftalmólogo a una unidad especializada de Rb fue de 6 días.²⁶ Su principal conclusión fue que se realizaron menos enucleaciones (60%) comparados con estudios previos. Ante estos datos es importante saber cuál es la situación actual en nuestra institución de la relación entre el intervalo diagnóstico y el pronóstico de la enfermedad.

6.- OBJETIVO GENERAL

Analizar el tiempo transcurrido desde la aparición del primer síntoma de la enfermedad hasta la confirmación de retinoblastoma en pacientes referidos al Instituto Nacional de Pediatría desde enero 2015 hasta diciembre 2017.

7.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Precisar el tiempo de retraso en el diagnóstico de Rb en pacientes referidos al instituto entre los años 2015 a 2017

Describir la frecuencia por edad, sexo y lugar de origen en la población elegida.

Describir la presentación clínica más frecuente, lateralidad y estadio clínico.

Identificar a los pacientes que recibieron enucleaciones de primera intención o protocolo de salvamento ocular.

Determinar si existe una relación entre la edad a la cual se confirma el diagnóstico y el pronóstico de la enfermedad.

Establecer la importancia de una sospecha diagnóstica temprana en Rb.

Determinar si se mejoró el tiempo de referencia desde la sospecha diagnóstica hasta la confirmación de la enfermedad.

8.- MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio: Observacional, retrospectivo y descriptivo.

Se construyó una base de datos en el sistema operativo SPSS versión 21 usando las variables descritas en la tabla 1. Los datos se recolectaron a través del expediente clínico electrónico en la plataforma Medsys o directamente en el archivo físico donde se identificó a todos los expedientes que indicaron referencia por probable Rb y a quienes posteriormente se confirmó este diagnóstico en nuestra institución.

8.1.- Criterios de inclusión:

Todos los expedientes de los pacientes en edad pediátrica (menos de 18 años) en quienes se confirmó el diagnóstico de Rb en el Instituto Nacional de Pediatría, durante enero del 2015 hasta diciembre del 2017.

8.2.- Criterios de exclusión:

Expedientes de pacientes referidos con sospecha de Rb pero no se confirmó el diagnóstico.

Expedientes de pacientes referidos con sospecha de Rb pero su diagnóstico fue diferente.

Expedientes de pacientes con datos incompletos o insuficientes que no expliquen la evolución de la enfermedad hasta su llegada al INP.

Expedientes de pacientes con Rb que recibieron manejo especializado previo en otros centros de atención y fueron referidos al INP.

Expedientes de pacientes con diagnóstico de Rb que fueron referidos al instituto exclusivamente para radioterapia.

Se incluyó a todos los pacientes que cuenten con un expediente clínico completo detallando el inicio de la enfermedad, evolución y valoraciones previas antes de la confirmación diagnóstica de Rb realizada por los servicios de oftalmología y oncología pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido desde enero 2015 hasta diciembre 2017.

Se incluyeron las siguientes variables:

TABLA 1.- Variables incluidas en el estudio

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	MEDICIÓN DE LA VARIABLE
Edad al primer síntoma de la enfermedad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo. Importancia radica en determinar el momento en que inició el padecimiento.	Escala	Edad en meses
Sexo	Se refiere a las características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres	Nominal	1.- Hombre 2.- Mujer
Edad al diagnóstico definitivo de la enfermedad	Tiempo transcurrido desde la aparición del primer síntoma de la enfermedad y su confirmación. Importancia radica en determinar cuánto tiempo pasó para llegar al diagnóstico	Escala	Edad en meses
Lateralidad	Unilateral: un ojo afectado Bilateral: dos ojos afectados	Nominal	1.- Derecho 2.- Izquierdo 3.- Bilateral
Lugar de origen	Estado de la ciudad de México donde se registra el nacimiento y residencia actual.	Nominal	No
Referencia al INP	Es el envío de pacientes o elementos de ayuda diagnóstica por parte de un prestador de servicios de salud, a otro prestador para atención o complementación diagnóstica que, de acuerdo con el nivel de resolución, dé respuesta a las necesidades de salud. La importancia radica en el tiempo que duró el proceso de referencia	Nominal	Tiempo en meses
Sistema de Clasificación internacional de Rb (CIRB)	Sistema de clasificación creado en 2003 que se basa en la extensión de las siembra tumorales en el espacio vítreo y retiniano teniendo en cuenta el tamaño del tumor y su	Ordinal	A menos de 3mm B más de 3 mm C siembras focales D Siembras difusas E extendido

	ubicación. Predice desenlace del globo ocular. Importante para determinar en qué estadio llegan los niños referidos		
Leucocoria	Se refiere a un signo clínico caracterizado por la aparición de un reflejo o mancha blanca en la región pupilar. Importante para averiguar si es un signo de mal pronóstico.	Nominal	1.- Si 2.- No
Enucleación ocular	Es la extirpación quirúrgica del globo ocular después de seccionar el nervio óptico y los músculos extrínsecos del globo ocular.	Nominal	1.- Si 2.- No
Salvamento ocular	Diferentes estrategias de tratamiento en RB con la finalidad de permitir conservar el globo ocular junto con la preservación de la agudeza visual.	Nominal	1.- Si 2.- No
Muerte	Es un efecto terminal que resulta de la extinción del proceso homeostático en un ser vivo; y con ello el fin de la vida.	Nominal	1.- Si 2.-No

Fuente: El Autor

9.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con las variables seleccionadas e incluidas en este estudio; se elaboró una base de datos en el programa Excel que luego fue exportado al programa estadístico SPSS versión 21, con el cual se llevó a cabo el análisis descriptivo; y los resultados se exponen en tablas y gráficos a continuación.

Se utilizó medidas de tendencia central en un análisis univariado para establecer las características de la población incluida en el estudio. Para las variables categóricas se utilizó frecuencia y proporción.

10.- RESULTADOS

Se analizaron 137 expedientes referidos al Instituto Nacional de Pediatría desde enero 2015 hasta diciembre 2017 con probable diagnóstico de Rb, se excluyeron 25 expedientes porque contaban con el antecedente de haber recibido manejo especializado previo en otros centros de atención hospitalaria, no se especificaba el inicio de la enfermedad o se trataban de referencias exclusivas para administración de radioterapia en nuestra institución.

De los 112 expedientes restantes referidos; 14 expedientes registraron diagnósticos diferentes de RB, seis se trataron de enfermedad de Coats, cuatro presentaron persistencia de vítreo primario, uno tuvo retinopatía del prematuro, uno hemorragia del vítreo, uno con desprendimiento de retina y uno con coriorretinitis crónica.

Al final se incluyeron 98 expedientes clínicos de los cuales se presentan los siguientes resultados.

FIGURA 2.- Flujograma de expedientes analizados.

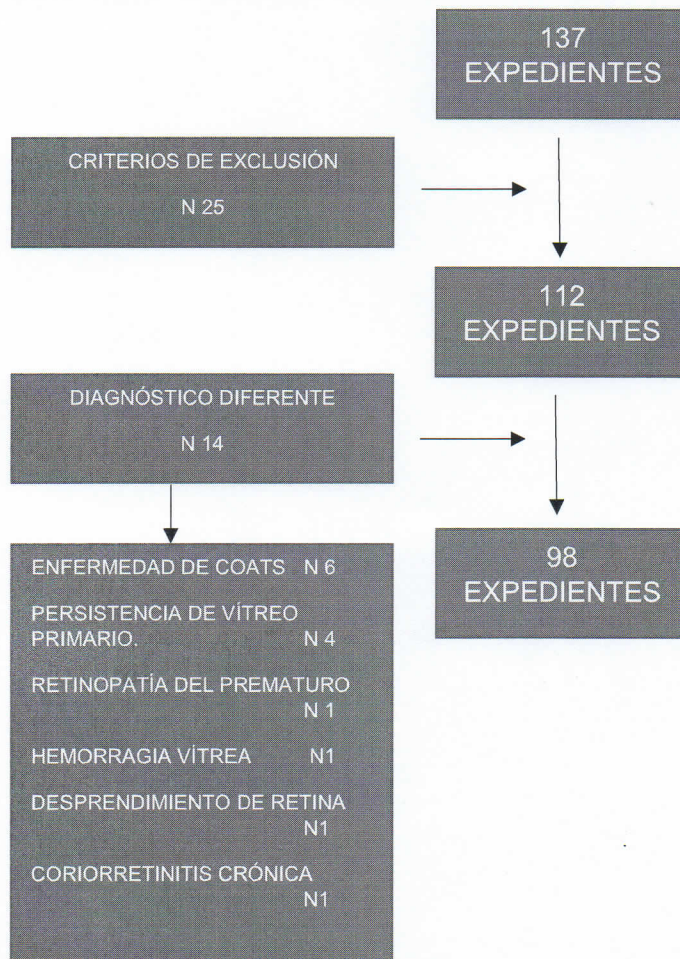


TABLA 3.- Promedio de la edad al diagnóstico.

N	98
Media	22,91
Mediana	22,00
Mínimo	1
Máximo	89

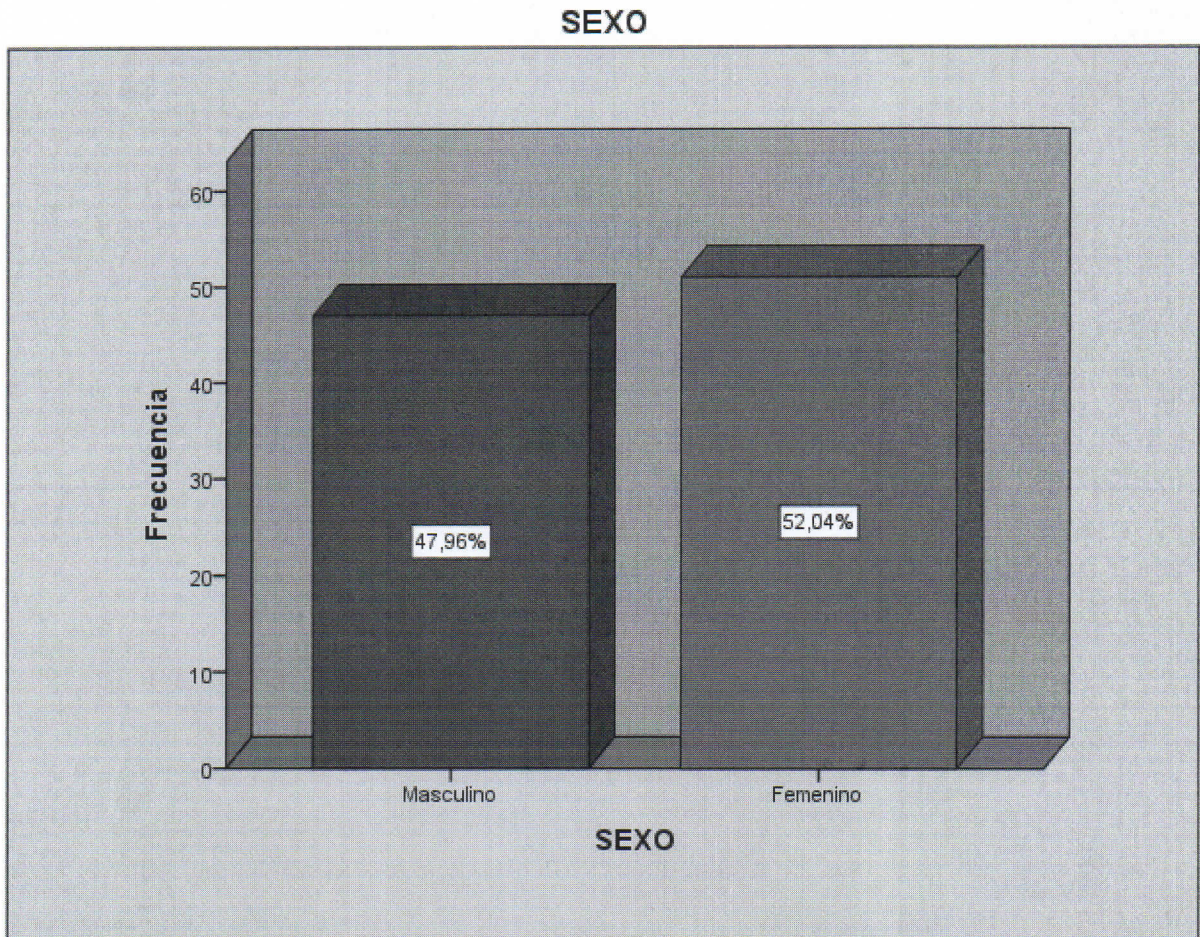
De los 98 expedientes analizados, el promedio de edad al diagnóstico de Rb son 22.9 meses, con un mínimo de un mes y máximo de 89 meses.

TABLA 4.- Frecuencia por sexo.

DISTRUBUCIÓN DE RB SEGÚN EL SEXO				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Masculino	47	48,0	48,0	48,0
Femenino	51	52,0	52,0	100,0
Total	98	100,0	100,0	

En esta serie se registraron 47 pacientes del sexo masculino y 51 pacientes del sexo femenino.

FIGURA 3.- Distribución de la población según el sexo



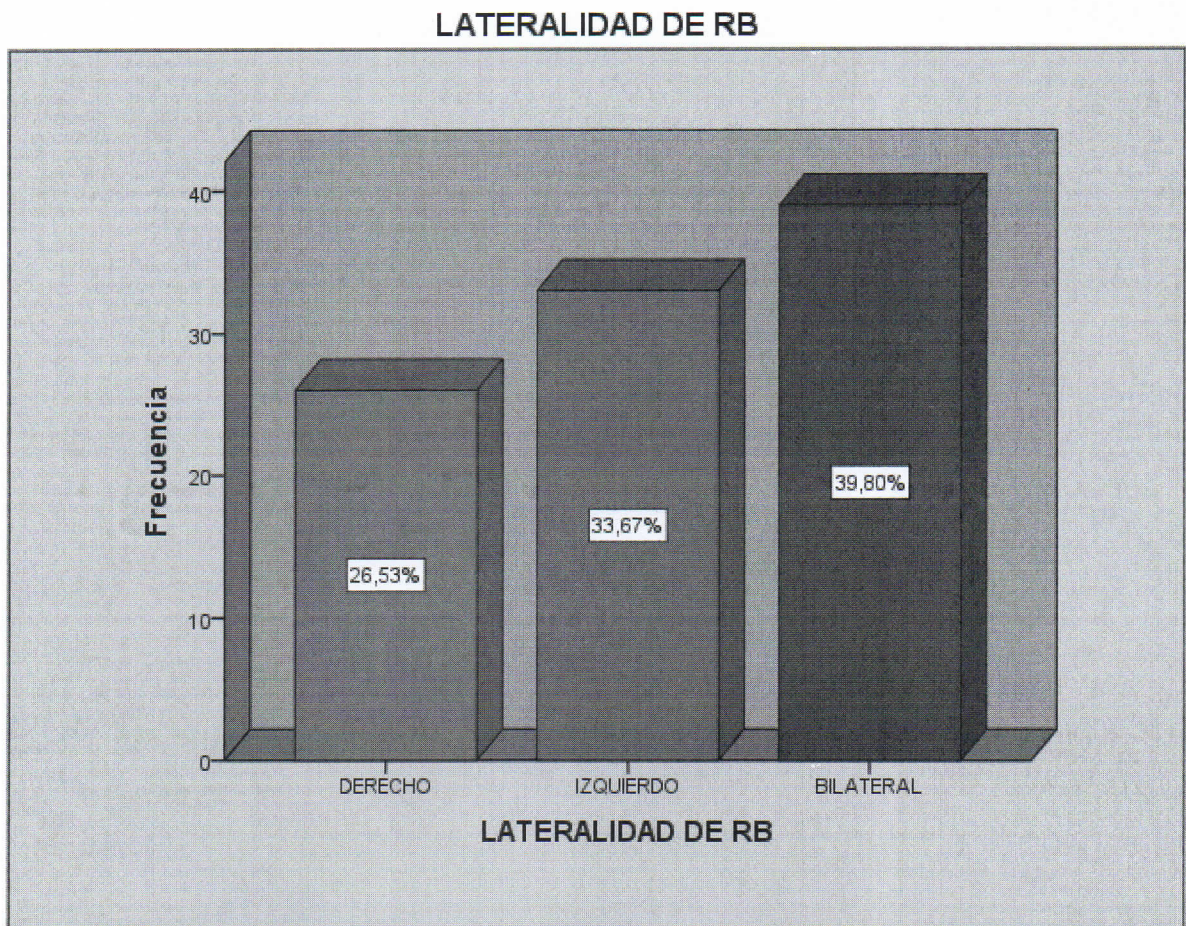
El 52.04% de los pacientes incluidos en el estudio fueron mujeres y el 47.96% fueron hombres.

TABLA 5.- Frecuencia por lateralidad

	LATERALIDAD DE RB			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
DERECHO	26	26,5	26,5	26,5
IZQUIERDO	33	33,7	33,7	60,2
BILATERAL	39	39,8	39,8	100,0
Total	98	100,0	100,0	

De los 98 expedientes analizados 59 corresponden a Rb unilateral; de estos 26 fueron Rb unilateral derecho y 33 Rb unilateral izquierdo. 39 expedientes fueron identificados con Rb bilateral.

FIGURA 4.- Distribución de la población por lateralidad



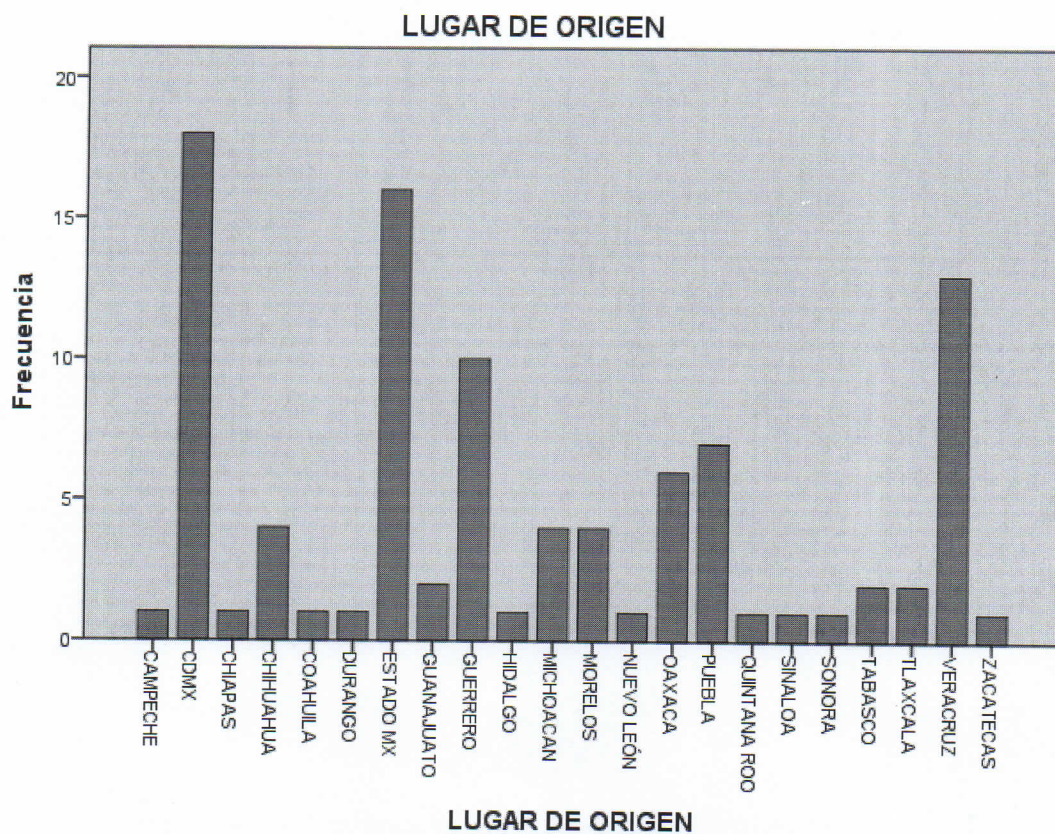
El 60.2% de los expedientes incluidos en este análisis corresponden a Rb unilateral; el 33.67% fue Rb izquierdo y el 26.53% Rb derecho. El 39.80% se registró como Rb bilateral.

TABLA 6.- Frecuencia de Rb según el lugar de origen

LUGAR DE ORIGEN				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
CAMPECHE	1	1,0	1,0	1,0
CDMX	18	18,4	18,4	19,4
CHIAPAS	1	1,0	1,0	20,4
CHIHUAHUA	4	4,1	4,1	24,5
COAHUILA	1	1,0	1,0	25,5
DURANGO	1	1,0	1,0	26,5
ESTADO MX	16	16,3	16,3	42,9
GUANAJUATO	2	2,0	2,0	44,9
GUERRERO	10	10,2	10,2	55,1
HIDALGO	1	1,0	1,0	56,1
MICHOACAN	4	4,1	4,1	60,2
MORELOS	4	4,1	4,1	64,3
NUEVO LEÓN	1	1,0	1,0	65,3
OAXACA	6	6,1	6,1	71,4
PUEBLA	7	7,1	7,1	78,6
QUINTANA ROO	1	1,0	1,0	79,6
SINALOA	1	1,0	1,0	80,6
SONORA	1	1,0	1,0	81,6
TABASCO	2	2,0	2,0	83,7
TLAXCALA	2	2,0	2,0	85,7
VERACRUZ	13	13,3	13,3	99,0
ZACATECAS	1	1,0	1,0	100,0
Total	98	100,0	100,0	

Los 3 estados que se registran con mayor número de casos de RB en nuestra serie incluyen: Ciudad de México (CDMX) con 18 registros, Estado de México con 16 registros y Veracruz con 13 registros. Correspondiendo al 48% del total de los casos analizados.

FIGURA 5.- Distribución de la población según el lugar de origen



El 48% de los expedientes que integran este estudio registraron como estados de origen a CDMX, Estado de México y Veracruz.

TABLA 7.- Promedio de la frecuencia de Rb por mes en los años 2015 - 2017

RB POR MES	
Válidos	98
Perdidos	0
Media	6,21

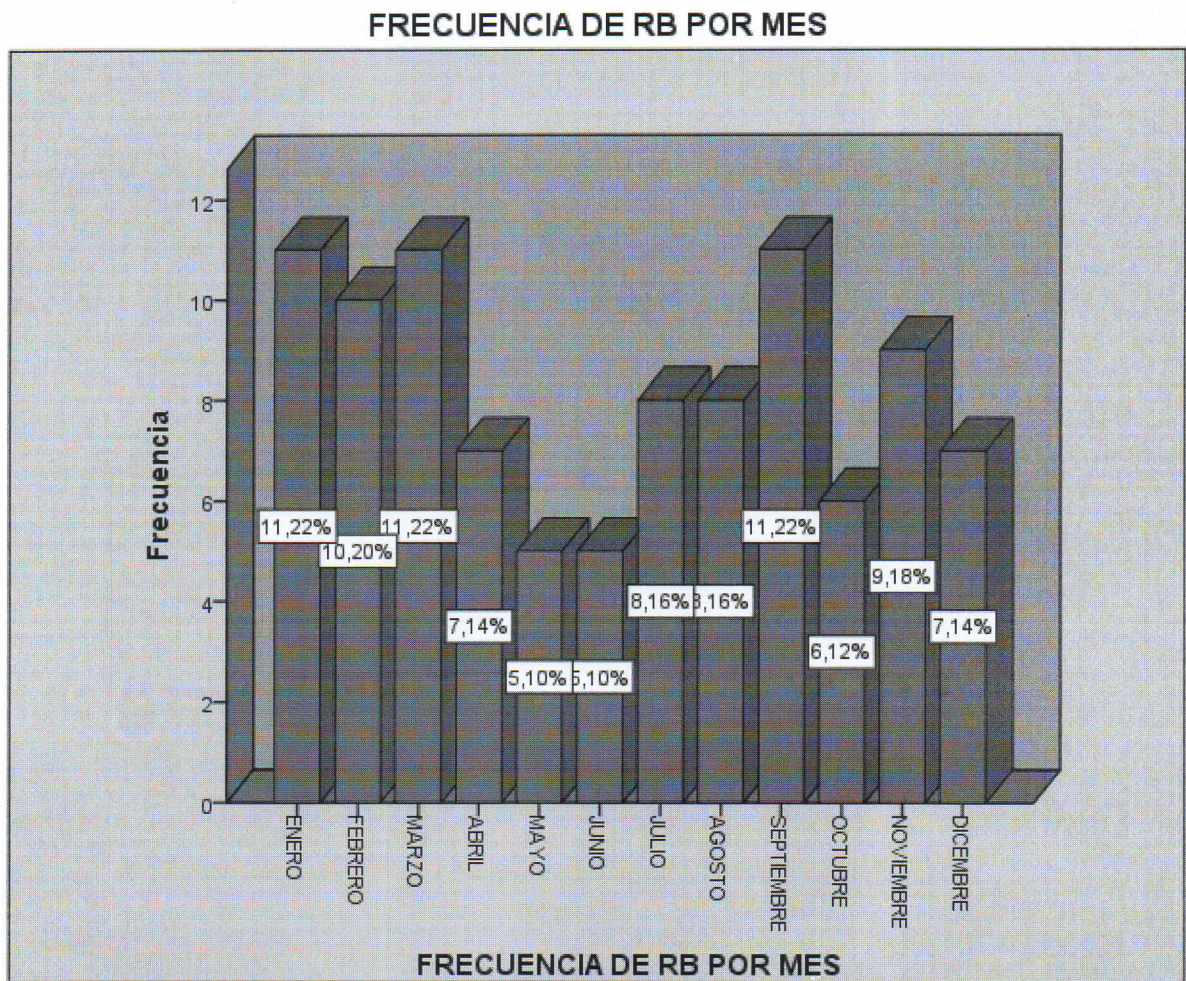
Se diagnosticaron 6.21 casos de Rb por mes entre Enero 2015 hasta Diciembre 2017.

TABLA 8.- Frecuencia de Rb por mes en los años 2015 - 2017

FRECUENCIA DE RB POR MES				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
ENERO	11	11,2	11,2	11,2
FEBRERO	10	10,2	10,2	21,4
MARZO	11	11,2	11,2	32,7
ABRIL	7	7,1	7,1	39,8
MAYO	5	5,1	5,1	44,9
JUNIO	5	5,1	5,1	50,0
JULIO	8	8,2	8,2	58,2
AGOSTO	8	8,2	8,2	66,3
SEPTIEMBRE	11	11,2	11,2	77,6
OCTUBRE	6	6,1	6,1	83,7
NOVIEMBRE	9	9,2	9,2	92,9
DICIEMBRE	7	7,1	7,1	100,0
Total	98	100,0	100,0	

De los 98 expedientes analizados; los tres primeros meses del año incluyen el periodo donde llegan con más frecuencia referencias de Rb al insituto en el periodo comprendido entre enero 2015 hasta diciembre 2017.

FIGURA 6.- Distribución de la población según la frecuencia de Rb por mes en los años 2015 - 2017



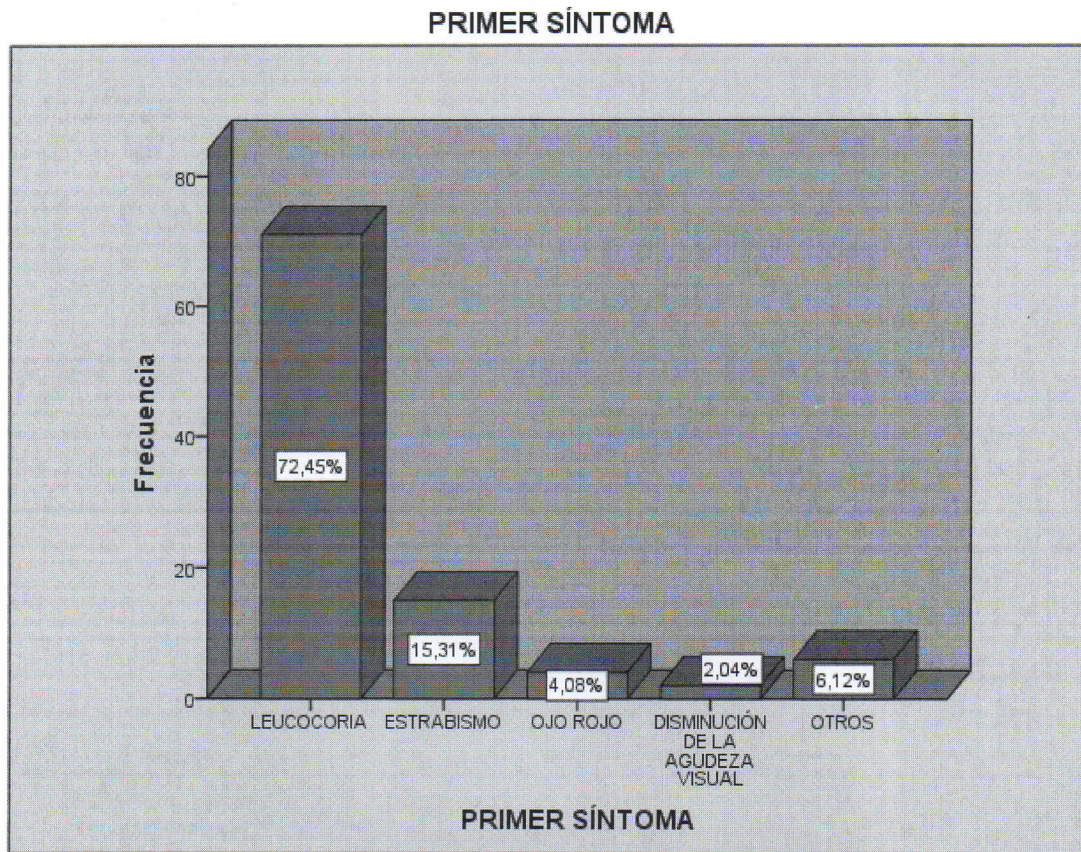
El 32.7% de los expedientes incluidos en nuestro estudio llegaron en los 3 primeros meses del año.

TABLA 9.- Frecuencia del primer síntoma de presentación de Rb en los pacientes referidos al INP en los años 2015 - 2017

PRIMER SÍNTOMA DE RB				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
LEUCOCORIA	71	72,4	72,4	72,4
ESTRABISMO	15	15,3	15,3	87,8
OJO ROJO	4	4,1	4,1	91,8
DISMINUCIÓN DE LA AGUDEZA VISUAL	2	2,0	2,0	93,9
OTROS	6	6,1	6,1	100,0
Total	98	100,0	100,0	

En 71 expedientes se registró como primer síntoma a la leucocoria, le sigue estrabismo en 15 registros y ojo rojo en 4. Dentro de los 6 registros agrupados en la categoría "otros" como síntoma de primera vez, uno incluyó nistagmos, uno fue por equimosis palpebral, uno por dolor ocular, y tres acudieron por presentar antecedente de Rb en familiar de primer grado.

FIGURA 7.- Porcentaje de pacientes según el primer síntoma de presentación de Rb en los pacientes referidos al INP en los años 2015 - 2017



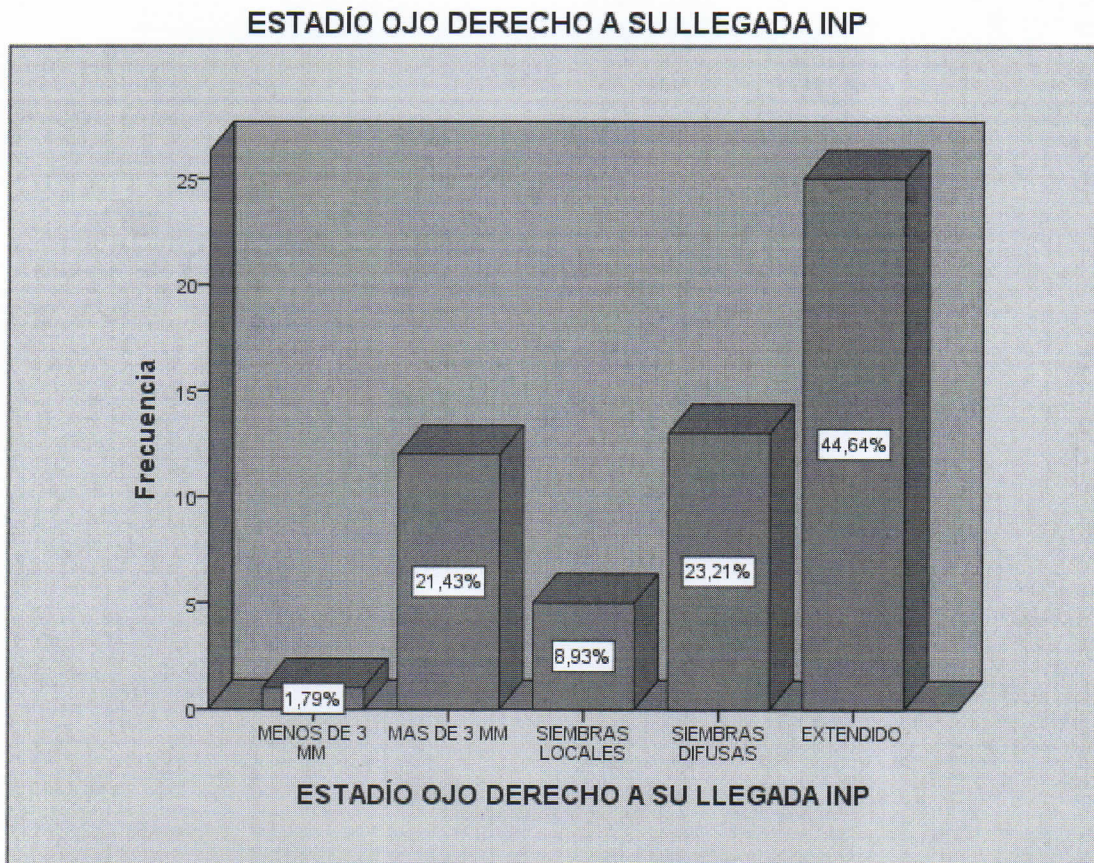
El 72.45 % de los expedientes clínicos registraron a la leucocoria como síntoma de inicio, le sigue el estrabismo con el 15.31% y “otros” con el 6.12 %.

TABLA 10.- Frecuencia del estadio clínico de Rb en ojo derecho según CIRB en los pacientes referidos al INP en los años 2015 - 2017

	ESTADÍO OJO DERECHO A SU LLEGADA INP			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
A.- MENOS DE 3 MM	1	1,0	1,8	1,8
B.- MÁS DE 3 MM	12	12,2	21,4	23,2
C.- SIEMBRAS LOCALES	5	5,1	8,9	32,1
D.-SIEMBRAS DIFUSAS	13	13,3	23,2	55,4
E.- EXTENDIDO	25	25,5	44,6	100,0
Total	56	57,1	100,0	
Perdidos	42	42,9		
Total	98	100,0		

De los 98 expedientes revisados, 56 corresponden a Rb del lado derecho, el estadio más frecuente al diagnóstico es el E según la clasificación internacional de Rb (CIRB). Se excluyeron de este análisis 42 expedientes debido a que 13 no especificaron la estadificación y 29 no correspondieron a la categoría de RB de ojo derecho.

FIGURA 8.- Porcentaje de pacientes según el estadio clínico de Rb en ojo derecho según CIRB en los pacientes referidos al INP en los años 2015 - 2017



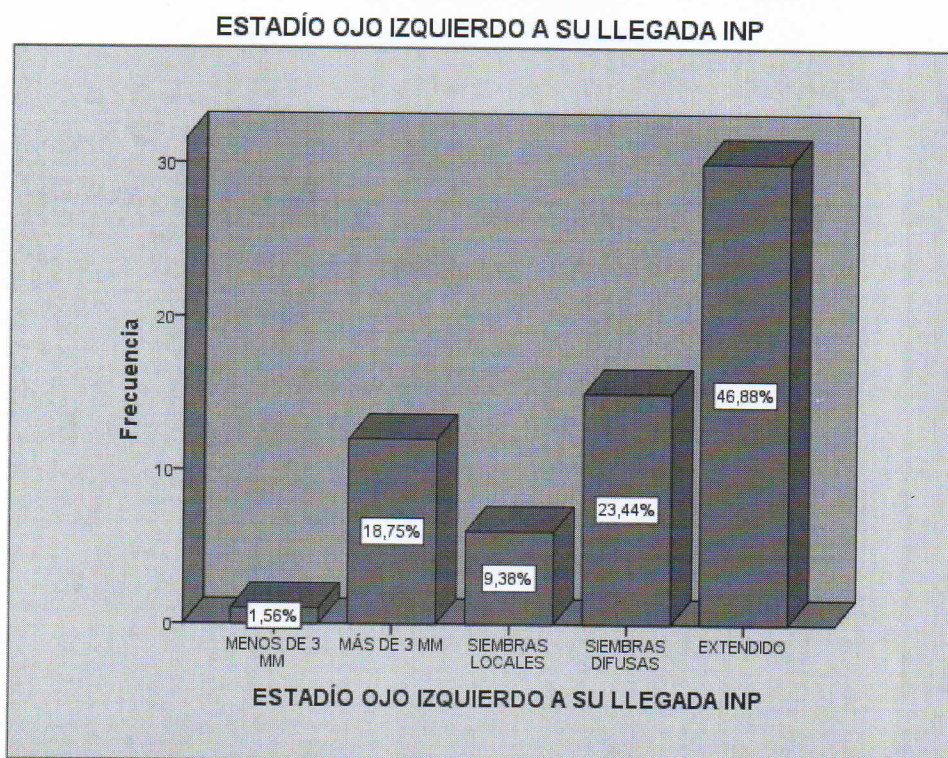
El 44.64% de Rb en ojo derecho llegaron en estadio E al instituto, el 23.21 % en estadio D y el 21.43% en estadio B según CIRB.

TABLA 11.- Frecuencia del estadio clínico de Rb en ojo izquierdo según CIRB en los pacientes referidos al INP en los años 2015 - 2017

ESTADÍO OJO IZQUIERDO A SU LLEGADA INP				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
A.- MENOS DE 3 MM	1	1,0	1,6	1,6
B.- MÁS DE 3 MM	12	12,2	18,8	20,3
C.- SIEMBRAS LOCALES	6	6,1	9,4	29,7
D.- SIEMBRAS DIFUSAS	15	15,3	23,4	53,1
E.- EXTENDIDO	30	30,6	46,9	100,0
Total	64	65,3	100,0	
Perdidos	34	34,7		
Total	98	100,0		

De los 98 expedientes revisados, 64 corresponden a Rb del lado izquierdo, el estadio más frecuente al diagnóstico es el E según CIRB. Se excluyeron de este análisis 34 expedientes debido a que 15 no se especificaban la estadificación y 19 no correspondieron a la categoría de RB de ojo izquierdo.

FIGURA 9.- Porcentaje de pacientes según el estadio clínico de Rb en ojo izquierdo según CIRB en los pacientes referidos al INP en los años 2015 - 2017



El 46.88% de Rb en ojo izquierdo llegaron al instituto en estadio E, el 23.44 % en estadio D y el 18.75% en estadio B según la CIRB.

TABLA 12.- Tiempo promedio en meses del retraso en el diagnóstico de Rb en los pacientes referidos al INP en los años 2015 - 2017

RETRASO EN EL DIAGNÓSTICO EN MESES	
N	98
Media	4,73
Mediana	3,00
Mínimo	0
Máximo	24

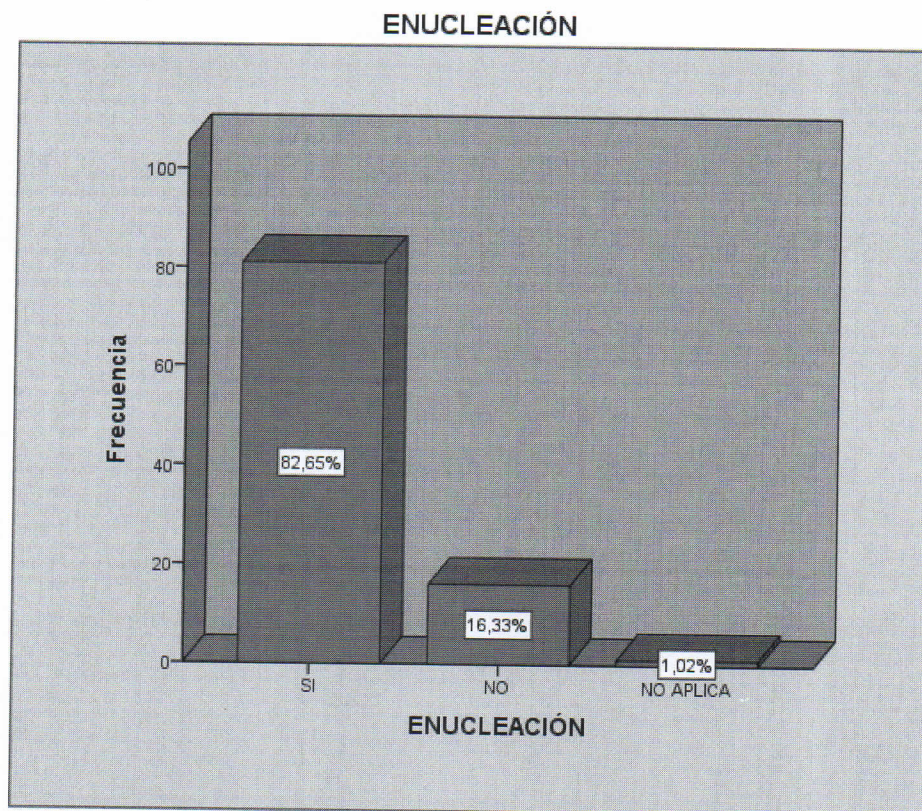
El retraso en el diagnóstico se consideró desde la fecha de inicio del primer síntoma hasta su llegada al INP. De los 98 expedientes incluidos en este estudio, se registra un retraso en el diagnóstico de 4.73 meses (mediana 3 meses); con un mínimo de 0 meses hasta un máximo de 24 meses.

TABLA 13.- Número de enucleaciones realizadas en pacientes referidos con Rb al INP en los años 2015 - 2017

NÚMERO DE ENUCLEACIONES REALIZADAS INDEPENDIENTE DE LATERALIDAD				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
SI	81	82,7	82,7	82,7
NO	16	16,3	16,3	99,0
Perdidos	1	1,0	1,0	100,0
Total	98	100,0	100,0	

El análisis de los 98 expedientes incluidos registraron 81 enucleaciones en Rb uni o bilateral. Un expediente clínico se excluyó de este análisis ya que perdió seguimiento inmediatamente después de su llegada al instituto.

FIGURA 10.- Porcentaje de enucleaciones realizadas en pacientes referidos con Rb al INP en los años 2015 - 2017



El 82.65 % de los registros incluidos en nuestra serie experimentaron enucleación.

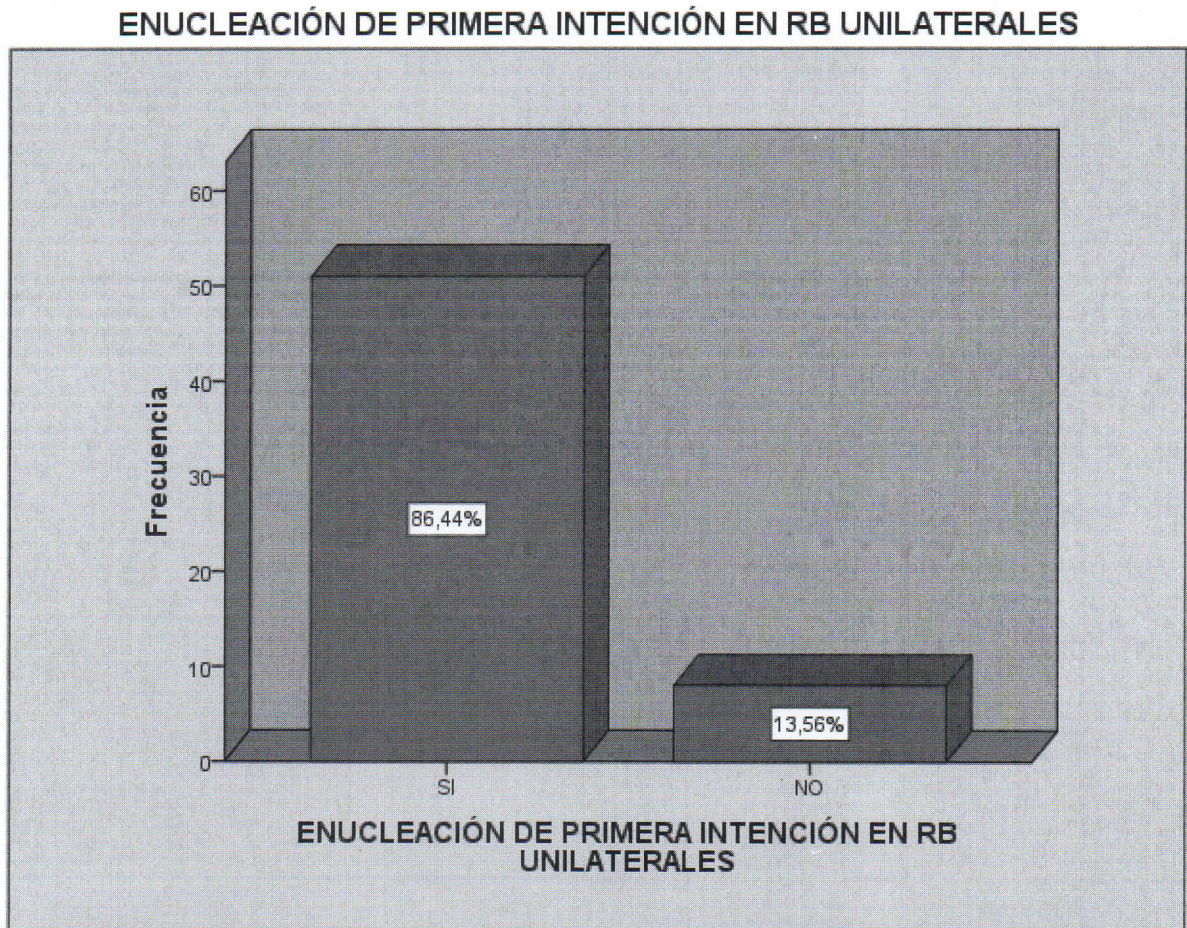
TABLA 14.- Número de enucleaciones realizadas de primera intención en Rb unilateral

ENUCLEACIÓN DE PRIMARA INTENCIÓN EN RB UNILATERALES				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
SI	51	52,0	86,4	86,4
NO	8	8,2	13,6	100,0
Total	59	60,2	100,0	
Perdidos	39	39,8		
Total	98	100,0		

De los 59 expedientes clínicos de Rb unilateral, 51 registraron enucleación de primera intención y en 8 expedientes no se consideró enucleación de primera

intención; de estos cinco ingresaron a protocolo de rescate ocular, dos pasaron a cuidados paliativos desde su ingreso por el estado avanzado de la enfermedad y uno perdió seguimiento posterior a su llegada a INP. Se eliminaron del análisis a los 39 casos de Rb bilateral.

FIGURA 11.- Porcentaje de enucleaciones realizadas de primera intención en Rb unilateral



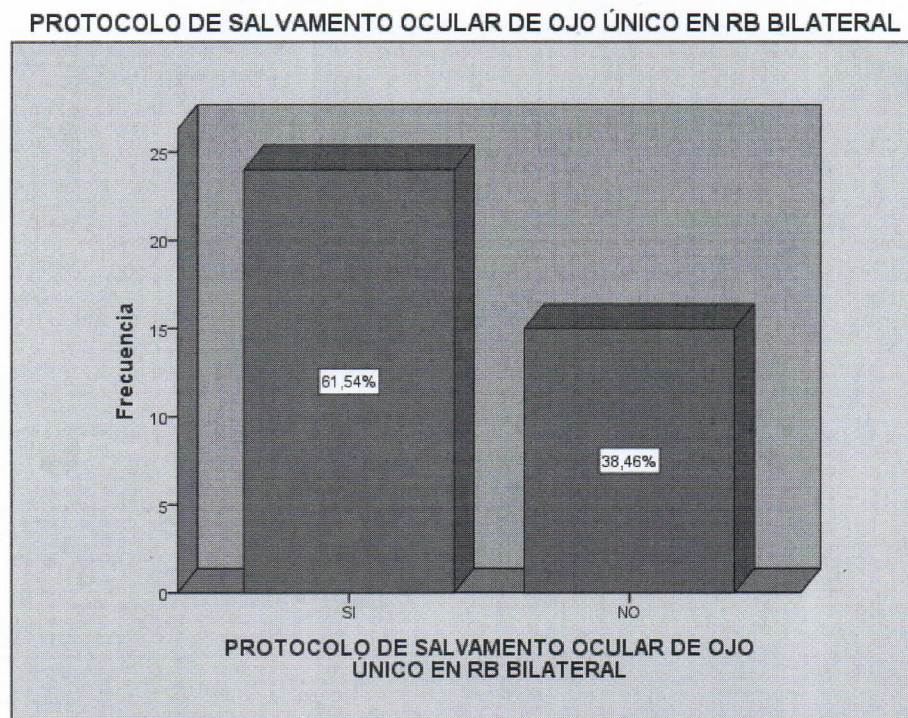
El 86.44% de los registros incluidos en nuestra serie experimentaron enucleación como primera intención en casos de Rb unilateral.

TABLA 15.- Número de pacientes con Rb bilateral que recibieron protocolo de rescate de ojo único

PROTOCOLO DE SALVAMENTO OCULAR DE OJO ÚNICO EN RB BILATERAL				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
SI	24	24,5	61,5	61,5
NO	15	15,3	38,5	100,0
Total	39	39,8	100,0	
Perdidos	59	60,2		
Total	98	100,0		

De los 39 expedientes con Rb bilateral, 24 expedientes registraron protocolo de salvamento de ojo único; 15 no recibieron protocolo de salvamento de ojo único ya que 6 entraron a protocolo de rescate bilateral, 4 entraron a cuidados paliativos, 4 perdieron seguimiento y 1 recibió enucleación bilateral de entrada.

FIGURA 12.- Porcentaje de pacientes con Rb bilateral que recibieron protocolo de rescate de ojo único



El 61.54 % de los registros incluidos en este estudio entraron a protocolo de salvamento de ojo único cuando el Rb fue bilateral.

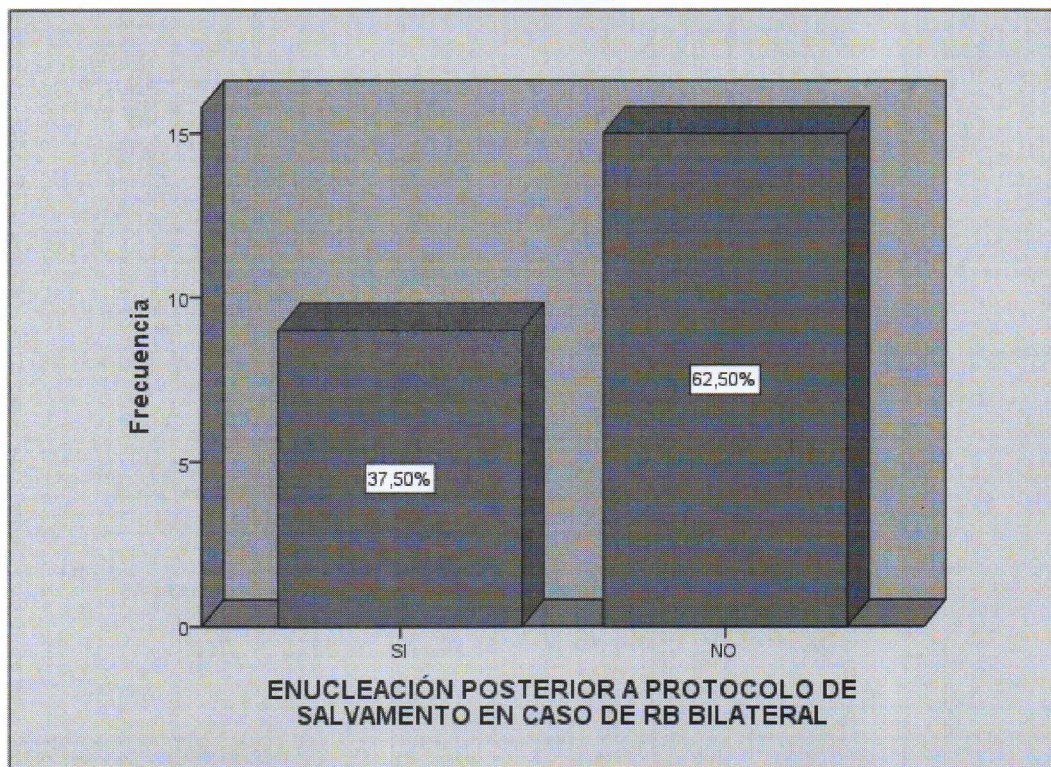
TABLA 16.- Número de pacientes que sufrieron enucleación posterior a protocolo de salvamento de ojo único en Rb bilateral

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
SI	9	9,2	37,5	37,5
NO	15	15,3	62,5	100,0
Total	24	24,5	100,0	
Perdidos	74	75,5		
Total	98	100,0		

24 expedientes registraron protocolo de salvamento ocular, de los cuales 9 finalmente fueron enucleados y 15 alcanzaron rescate ocular; sin embargo de estos uno perdió seguimiento al inicio del protocolo. Los 74 expedientes restantes corresponden a Rb unilateral o a pacientes que no entraron a protocolo de rescate.

FIGURA 13.- Porcentaje de pacientes que sufrieron enucleación posterior a protocolo de salvamento de ojo único en Rb bilateral

ENUCLEACIÓN POSTERIOR A PROTOCOLO DE SALVAMENTO EN CASO DE RB BILATERAL



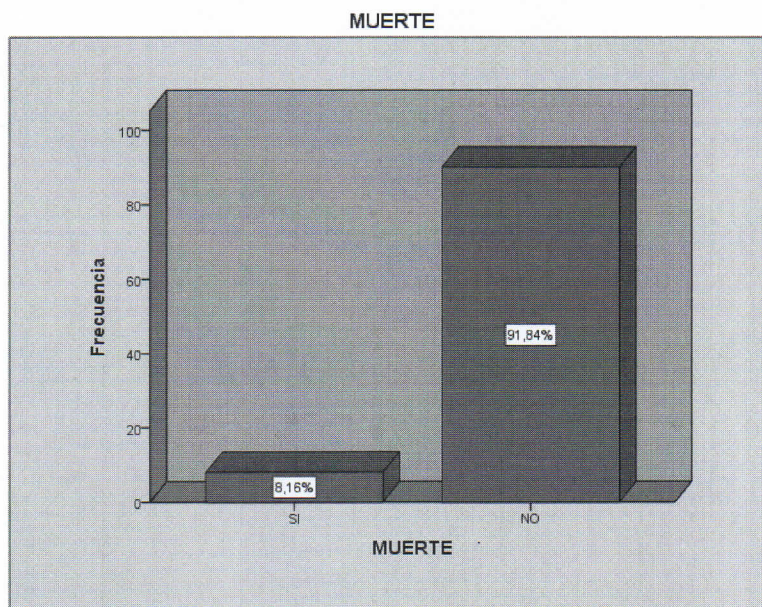
Del total de expedientes clínicos que registraron protocolo de salvamento ocular de ojo único el 37.50% terminaron en enucleación y el 62.50% no fue enucleado.

TABLA 17.- Frecuencia registrada de fallecimientos en pacientes referidos con Rb al INP en los años 2015 - 2017

MUERTE					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	SI	8	8,2	8,2	8,2
Válidos	NO	90	91,8	91,8	100,0
	Total	98	100,0	100,0	

De los 98 expedientes revisados se registran 8 defunciones. De éstas, cuatro corresponden a infiltración hacia el sistema nervioso central (SNC), una a metástasis a hueso (huesos del cráneo), una por edema cerebral e hidrocefalia, una por choque séptico y una por metástasis simultánea a hueso (malar y maxilar) y sistema nervioso central.

FIGURA 14.- Porcentaje de fallecimientos en pacientes referidos con Rb al INP en los años 2015 - 2017



De los expedientes incluidos en el análisis 8.16% registraron muerte por Rb.

11.- DISCUSIÓN

La edad promedio de diagnóstico en nuestro estudio fue de 22.9 meses (mediana 22) con un mínimo de un mes y un máximo de 89 meses. Datos obtenidos del mismo Instituto desde el año 2005 al 2015 en 457 casos revelaron que el promedio de edad al diagnóstico fue de 23.1 meses; y en 109 pacientes de otro centro de atención de tercer nivel en la CDMX entre el 2000 al 2010 fue de 27.7 meses¹. Leal-Leal et al en un reporte multicéntrico de 16 instituciones hospitalarias en México analizó 500 casos de Rb registrados desde 1997 hasta 2002 y encontró un promedio de edad de 27.68 meses.¹² En latino américa se reportan cifras similares; Brasil con 140 casos hasta el 2012 reportó una edad promedio de 23.5 meses ²⁴, Costa Rica en 43 casos hasta el 2003 reportó una edad promedio de 34.1 meses.²⁵ La disminución en el promedio de edad al diagnóstico encontrado en nuestro estudio en los últimos 3 años comparado con años anteriores; sugiere que en la actualidad se sospecha de manera más temprana esta patología ofreciendo la oportunidad de que los pacientes afectados reciban una atención oportuna especializada a más temprana edad. La mejora en los conocimientos de la enfermedad por parte del personal de salud en especial los de primer contacto también pueden influir en estos resultados. Sin embargo, hay muchas cosas por hacer y muchos aspectos que mejorar. En países de primer mundo como Inglaterra en 93 pacientes hasta el 2014 indicaron que la edad promedio al diagnóstico fue de 14.7 meses.²⁶ y en España en 38 pacientes con Rb en quienes identificaron alteración genética en el gen Rb1 presentaron un promedio de edad al diagnóstico de 17.4 meses.²⁹ Esto refleja las mejores condiciones sanitarias y la disposición de métodos diagnósticos moleculares para un diagnóstico más temprano.

En relación al sexo en nuestra serie existe leve predilección hacia el sexo femenino con un 52% de los casos comparado con el 47% registrado en hombres de un total de 98 pacientes. Los resultados al respecto en la literatura no han encontrado hasta el momento algún hallazgo estadísticamente significativo que confiera al sexo como factor de riesgo para desarrollar Rb.

Según el lugar de origen CDMX y Estado de México son los estados con más Rb registrados en nuestra serie, estos hallazgos coinciden con los resultados

publicados por Ramírez Ortiz y col. en su revisión sistemática.¹ Es importante mencionar que muchos de los pacientes afectados pertenecen a condiciones socio económicas bajas que pueden limitar el traslado, movilización y manutención hacia las ciudades donde se encuentra los centros hospitalarios de concentración para su oportuna atención; por lo que puede existir un número considerable de pacientes en otros Estados del país que permanezcan sin atención por la falta de recursos económicos. En este sentido el mismo autor encontró a la pobreza prenatal y al bajo nivel de educación de la madre como indicadores predictivos de enfermedad más avanzada según la CIRB.⁶

En promedio acuden con referencia por probable Rb a nuestro instituto 6.21 casos por mes en los últimos 3 años. Enero, febrero y marzo son los meses que con más frecuencia llegan dichas referencias; con un repunte en el mes de septiembre según nuestra serie.

La leucocoria sigue siendo el primer síntoma en aparecer y el más frecuente, 71 (72.4%) de los 98 expedientes incluidos en nuestro estudio presentaron este signo a la exploración física; le sigue estrabismo con el 15.3% y ojo rojo en tercer lugar con el 4%; el mismo instituto presentó datos similares en 457 pacientes desde el 2005 hasta 2015; 341 (74.6 %) pacientes tuvieron este signo clínico. El HIM en 179 pacientes reportó 138 casos con leucocoria (79.3 %).¹ Estos datos corroboran la importancia de una adecuada exploración física completa del niño dentro de sus controles de salud de rutina para una identificación temprana de la enfermedad. La exploración del fondo de ojo y la presencia del reflejo de ojo rojo son herramientas fáciles y sencillas de realizar para identificar leucocoria o alteraciones que condicionen una función ocular anormal. En este sentido Juárez Echenique en su artículo de Tamizado oftalmológico neonatal menciona que estos procedimientos son lo mínimo que un médico no oftalmólogo debe hacer como tamizado ocular desde el nacimiento del bebé y en cada consulta que se tenga. No toma más de 15 segundos, no se manipula al paciente y debería ser la primera maniobra exploratoria a realizar.²⁷ A nivel de sector salud el 24 de abril del 2013, en el Diario Oficial de la Federación, dentro de la Ley General de Salud, en el capítulo V: Atención Materno-Infantil, artículo 61, fracción IV, se publicó: "La aplicación del tamiz oftalmológico neonatal, a la cuarta semana del nacimiento, para la detección temprana de malformaciones que

puedan causar ceguera, y su tratamiento, en todos sus grados".²⁸ Implicando a todo médico pediatra o médico general encargado de la atención del niño a realizar este tamiz como norma general e incluso todas las implicaciones legales incluidas al no llevarla a cabo.

Se usó la clasificación internacional de retinoblastoma CIRB (Tabla 2) para estadificar a todos los expedientes referidos a nuestro centro. En el trabajo actual se identificó que el Rb sigue llegando en estadios avanzados para su atención. De los 98 expedientes analizados se evaluó el estadio por lateralidad (izquierdo o derecho) independientemente de si su presentación clínica era uni o bilateral y se encontró que casi la mitad de los registrados llegaron en estadio E; 44.6% para el lado derecho y 46.9% para el lado izquierdo. El estadio E predomina en todas las series de casos publicadas de Rb en México.¹ En un reporte multicéntrico llevado a cabo en un periodo de 15 años (1997 a 2002) que incluyó 500 pacientes se usó el sistema de estadificación "St Jude" donde encontraron que alrededor del 30% fueron diagnosticados en estadio avanzado de la enfermedad.¹² Incluso al analizarlo por edad Ascencio López L. demostró que en 108 retinoblastomas diagnosticados en menos de un año, el 84.2% (N 91) se presentaron en etapas avanzadas.⁵ Lo que sugiere que a pesar del pasar de los años aún no se ha mejorado la capacidad para identificar Rb en estadios tempranos. Entre las causas que pueden influir estos resultados se encuentran el poco adiestramiento que presenta el médico de primer contacto para la evaluación oftalmológica de rutina; como lo demostró Leal Leal et al en su estudio antes citado y mencionado en párrafos anteriores en este trabajo.²³ Otra causa identificada en otros estudios es la falta de importancia que dan los familiares a los signos clínicos sugestivos de la enfermedad permitiendo que pase el tiempo y se complique la enfermedad.

Como se mencionó anteriormente la falta de recursos económicos se ha asociado como un indicador de etapas más avanzadas de la enfermedad.

El retraso en el diagnóstico se consideró al tiempo transcurrido entre la fecha del primer síntoma de la enfermedad hasta la fecha de atención en el INP. De los 98 expedientes revisados el tiempo de retraso al diagnóstico en nuestro estudio fue de 4.73 meses (mediana 3 meses). En el instituto hasta el 2015 se reportó el tiempo de retraso en el diagnóstico que va desde una a 44 semanas con un

promedio 12.8 semanas (3.2 meses) sin embargo solo se incluyeron pacientes con RB menores de una año de edad.⁵ El HIM otro centro de atención de tercer nivel con especialidad en atención a Rb reportó en datos recabados del 2000 al 2010, 107 casos de Rb unilateral para los cuales el retraso en el diagnóstico fue de 6.7 meses y 67 casos de Rb bilateral para los cuales su retraso fue de 7.5 meses. Un estudio en Brasil usa el término: “tiempo de intervalo pre diagnóstico” en lugar de retraso en el diagnóstico reportando en 76 casos un tiempo promedio de retraso de 7.1 meses.³⁰ En Europa países como Inglaterra reportan un retraso en el diagnóstico desde el inicio del primer síntoma hasta la atención por médico de primer contacto (MPC) de 28 días y de MPC a posterior valoración por especialista de 6 días.²⁶ España reporta un retraso en el diagnóstico de 3.2 meses en 38 pacientes genéticamente estudiados.²⁹ Lo que demuestra que mejores políticas sanitarias y un sistema de referencia y contra referencia más eficaz permiten que los pacientes reciban atención especializada a más temprana edad. Como se mencionó anteriormente; el avance del tiempo, tecnología y conocimiento de la enfermedad han permitido mejorar la edad al momento del diagnóstico, y disminuir el tiempo que transcurre entre la identificación de la primera manifestación clínica de la enfermedad y su diagnóstico definitivo. En general en los últimos 3 años el retraso en el diagnóstico ha disminuido en México comparado con otras cifras de años anteriores según nuestros hallazgos; sin embargo, no están cerca de las obtenidas en país de primer mundo.

De todos los expedientes incluidos, el 82.7% (n 81) registraron enucleación ya sea uni o bilateral. De los 98 expedientes totales 59 corresponden a Rb unilateral; y de éstos el 86% (n 51) sufrieron enucleación de primera intención. Lo que confirma que la mayoría llegan en estadios avanzados y es imposible ofrecer un manejo conservador al momento de la valoración por el especialista en el instituto.

En el caso de los 39 Rb bilaterales identificados en nuestra serie, se buscó a los que sufrieron enucleación del ojo afectado con etapa más avanzada e ingresaron a protocolo de salvamento ocular de ojo único. 24 expedientes ingresaron a este protocolo de los cuales 9 terminaron enucleados y 15 alcanzaron salvamento. Más de la mitad de los casos que se intentó rescate ocular se mantiene en

manejo conservador o seguimiento de ojo único, lo cual puede representar la efectividad en los protocolos de manejo para Rb llevados a cabo por los servicios de oftalmología y oncología de nuestra institución, la experiencia adquirida a través de los años en este centro de atención de tercer nivel y el manejo multidisciplinario que reciben los pacientes con esta enfermedad que incluyen: oftalmólogo pediatra, oncólogo pediatra, especialistas en radioterapia, neuro imagen y psicología clínica.

Se registraron 8 muertes en nuestro centro secundarios a metástasis por Rb, sin embargo, se estima que esta cifra puede ser más alta ya que varios expedientes registraban estadios avanzados de la enfermedad y perdieron seguimiento en el instituto desconociendo su desenlace. En este punto es importante añadir que 3 de los 8 registros fallecidos indicaron abandono de tratamiento y uno buscó manejo alternativo. Lo que indica la importancia de informar de manera clara, precisa y en términos sencillos a los familiares del paciente, la severidad de la enfermedad y las consecuencias si no reciben un tratamiento adecuado por especialistas. Recordar también que no se ha demostrado la efectividad hasta la fecha de manejos alternativos respaldados por la evidencia para el tratamiento y pero aún curación del cáncer.

El análisis de la frecuencia de enucleaciones y fallecimientos por Rb se torna más difícil cuando en el país no se cuenta con un registro nacional de la enfermedad que detallen las características principales, estadio diagnóstico, manejo proporcionado y un tiempo adecuado de seguimiento para evaluar el comportamiento de la enfermedad.

12.- CONCLUSIONES

La edad promedio al diagnóstico y el tiempo promedio de retraso diagnóstico han disminuido en relación a años anteriores; sin embargo, el estadio clínico avanzado de presentación al momento del diagnóstico por un especialista sigue siendo frecuente, lo que limita las opciones de tratamiento y aumenta el riesgo de enucleaciones. Insistir en las campañas de información sobre el retinoblastoma, crear un programa multidisciplinario nacional sobre esta patología con responsabilidad estatal, entrenar al personal de primer contacto para identificar datos clínicos tempranos de retinoblastoma, agilizar los sistemas de referencia hacia los centros de concentración y crear una base de datos nacional con la colaboración y experiencia de todas las unidades especializadas en el manejo de este tipo de cáncer pueden proporcionar mejores resultados en el futuro.

13.- BIBLIOGRAFÍA

1. Ramírez Ortiz Marco A. Systematic review of the current status of programs and general knowledge of diagnosis and management of retinoblastoma. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2017; 74 (1):41-54.
2. Grossniklaus Hans E. Retinoblastoma. Fifty Years of Progress. The LXXI Edward Jackson Memorial Lecture. *American Journal of Ophthalmology.* Nov 2014; 158 (5); 875–91.
3. Verhoeff FH, Jackson E et al. Minutes of the proceedings, 62nd annual meeting. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1926; 24:38–43.
4. World Health Organization RETINOBLASTOMA Union for International Cancer Control Review of Cancer Medicines on the WHO List of Essential Medicines 2014.
5. Asencio López Laura. Treating retinoblastoma in the first year of life in a national tertiary paediatric hospital in Mexico. *Acta Pediátrica* Sept 2015; 104 (9); 384-87.
6. Ramírez Ortiz MA, Ponce Castañeda MV, Cabrera Muñoz ML, Medina Sansón A, Liu X, Orjuela MA. Diagnostic delay and sociodemographic predictors of stage at diagnosis and mortality in unilateral and bilateral retinoblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014; 23: 784-92.
7. Raksha Rao. Retinoblastoma. *Indian J Pediatr* (2017).
8. Rushlow De. Characterisation of retinoblastomas without RB1 mutations: genomic, gene expression, and clinical studies. *Lancet Oncology.* 2013 Apr; 14(4):327-34.
9. Xu XL. Rb suppresses human cone-precursor-derived retinoblastoma tumours. *Nature.* 2014 Oct 16; 514 (7522):385-8.
10. Singh AD. Observations on 17 patients with retinocytoma. *Arch Ophthalmol.* 2000; 118(2):199-205.
11. Abramson David H. Screening for Retinoblastoma: Presenting Signs as Prognosticators of Patient and Ocular Survival. *Pediatrics.* December 2003, 112:6.
12. Leal C. A multicentre report from the Mexican Retinoblastoma Group. *Br J Ophthalmol* 2004; 88 (8); 1074-77.

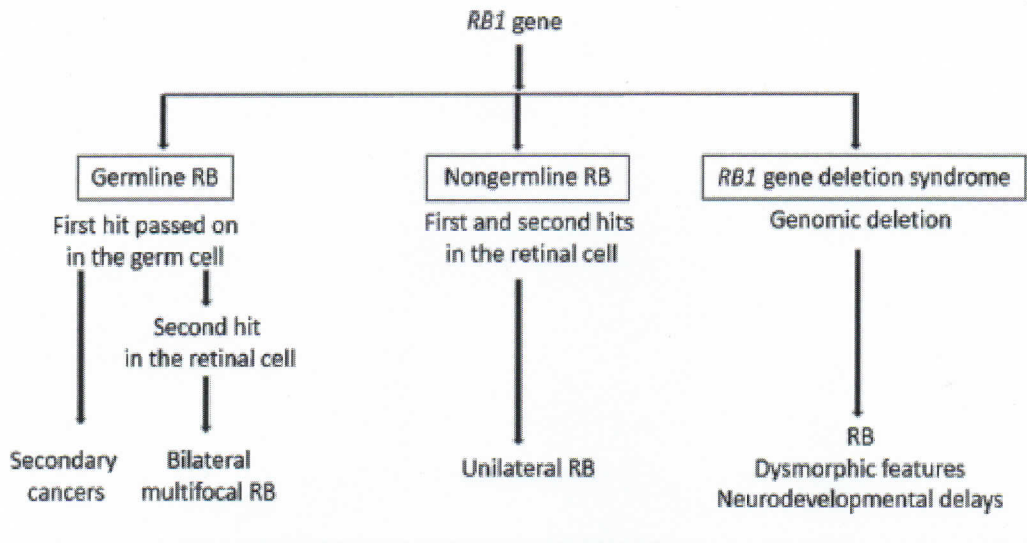
13. Ming Sun. Sensitivity and Specificity of Red Reflex Test in Newborn Eye Screening. *The journal of pediatrics*. September 2016.
14. American Academy of Pediatrics. Section on Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, American Academy of Ophthalmology, American Association of Certified Orthoptists. Red reflex examination in neonates, infants, and children. *Pediatrics* 2008; 122:1401-4.
15. Li J, Coats DK, Fung D, Smith EO, Paysse E. The detection of simulated retinoblastoma by using red-reflex testing. *Pediatrics* 2010; 126: 202-7.
16. Eventov Friedman S. The red reflex examination in neonates: an efficient tool for early diagnosis of congenital ocular diseases. *Isr Med Assoc J*. 2010 May; 12(5):259-61.
17. Van C. Lansingh. Retinoblastoma in Mexico: part I. A review of general knowledge of the disease, diagnosis, and management. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2015; 72(5):299-306.
18. Brasme JF, Morfouace M, Grill J, et al: Delays in diagnosis of paediatric cancers: A systematic review and comparison with expert testimony in lawsuits. *Lancet Oncol* 13: 445-459, 2012.
19. Abramson DH, Shields CL, Munier FL, Chantada GL. Treatment of Retinoblastoma in 2015: Agreement and Disagreement. *JAMA Ophthalmol* 2015; 133:1341.
20. Dunkel IJ, Jubran RF, Gururangan S, et al. Trilateral retinoblastoma: potentially curable with intensive chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54:384.
21. Yousef YA, Soliman SE, Astudillo PP, et al. Intra-arterial Chemotherapy for Retinoblastoma: A Systematic Review. *JAMA Ophthalmol* 2016.
22. Kim JW, Kathpalia V, Dunkel IJ, et al. Orbital recurrence of retinoblastoma following enucleation. *Br J Ophthalmol* 2009; 93:463.
23. Leal Leal C. y col. First Contact Physicians and Retinoblastoma in Mexico. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57:1109–1112.
24. Simone G. A. Selistre et al. Retinoblastoma in a pediatric oncology reference center in a Southern Brazil. *BMC Pediatrics* (2016) 16: 48.
25. Chen Lo Jennie, Rodríguez C et al. Clinical, epidemiological, and therapeutic profile of patients with a retinoblastoma diagnosis experience

in the Costa Rica National Children's Hospital Oncology Unit from January 2009 to December 2015.

26. Posner Marcus, Jaulim A et al. Lag time for retinoblastoma in the UK revisited: a retrospective analysis. *BMJ Open* 2017; 7.
27. Juárez Echenique JC. Tamizado oftalmológico neonatal. *Acta Pediatr Mex* 2015; 36: 361-363.
28. Diario Oficial de la Federación, viernes 25 de enero de 2013. Decreto por el cual se reforma el artículo 61 de la Ley General de Salud.
29. Gallardo P, Oltra J.S, y col. Retinoblastoma: hacia un diagnóstico más precoz. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2018; 93 (9): 439- 443.
30. Campolina de Sá C et al. Prediagnostic Interval in Retinoblastoma: Experience at an Oncology Center in Brazil. *JGO Journal of Global Oncology* 2017 3 (4): 323 – 330.

14.- ANEXOS

FIGURA 2.- Genética del Retinoblastoma



Fuente: Raksha Rao. Retinoblastoma. Indian J Pediatr (2017)

TABLA 2.- Clasificación internacional de Retinoblastoma CIRB.

Grupo	Características
A	Tumor pequeño: menor de 3mm Tumor grande: mayor de 3mm
B	Tumor macular: menor o igual de 3mm de la fovea Tumor yuxtapapilar: localización yuxtapapilar Líquido subretiniano: menor o igual de 3mm del margen
C	Siembras focales:
C1	Siembra subretineal menor a 3mm del tumor
C2	Siembra vítrea menor a 3mm del tumor
C3	Siembra subretineal y vítreas menor a 3mm del tumor
D	Siembras difusas:
D1	Siembra subretineal mayor a 3mm del tumor
D2	Siembra vítrea mayor a 3mm del tumor
D3	Siembra subretineal y vítrea mayor a 3mm del tumor
E	Tumor extenso: Ocupando mas de la mitad del ojo Glaucoma neovascular u opacidad de los medios por hemorragia en cámara anterior, vítrea y subretineal. Invasión de la cámara anterior, de la órbita, de la esclera, de la coroides, del nervio óptico, del espacio subretineal.

Fuente: Kanski y Espinoza 2009.