



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

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

**“APLICACIÓN DE QUIMIOTERAPIA INTRAVENOSA EN UNA SOLA DOSIS, EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON RETINOBLASTOMA EN ESTADIOS OCULARES.
REPORTE PRELIMINAR”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. MARÍA JOSÉ SALAZAR TORRES

TUTOR: DR. CARLOS A. LEAL LEAL





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.

“Aplicación de quimioterapia intravenosa en una sola dosis, en pacientes pediátricos con retinoblastoma en estadios oculares. Reporte preliminar”

DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA

DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

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

DR. CARLOS A. LEAL LEAL
TUTOR DE TESIS

DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA

FÍSICO MAT. FERNANDO
GALVÁN CASTILLO

CONTENIDO

Antecedentes	4
Planteamiento del problema	10
Pregunta de investigación	11
Justificación	11
Objetivos	12
Material y métodos.....	13
Variables	14
Resultados	16
Discusión	20
Conclusiones.....	22
Bibliografías.....	23

“Aplicación de quimioterapia intravenosa en una sola dosis, en pacientes pediátricos con retinoblastoma en estadios oculares. Reporte preliminar”

Alumna: Dra. María José Salazar Torres

Tutor: Dr. Carlos A. Leal-Leal

Asesores metodológicos: Dra. Patricia Cravioto Quintana

Físico Matemático Fernando Galván Castillo

ANTECEDENTES

INTRODUCCION

El Retinoblastoma (Rb) es el padecimiento maligno intraocular más frecuente en los niños, (1) con una incidencia de 1 por cada 14-20 mil habitantes en reportes internacionales; y existe evidencia de que ésta cifra es más elevada en países en vías de desarrollo como lo son países de América Latina, India y África (1). Debido a la falta de registros nacionales de Rb y del cáncer infantil en general, resulta complicado determinar el impacto de la enfermedad en México, sin embargo, la incidencia de este padecimiento en los estados más pobres de la república puede ser comparables con la de África e India. (1)

EPIDEMIOLOGIA

Al revisar la literatura, la epidemiología así como la distribución del Rb en nuestro país, de acuerdo al Grupo Mexicano de Retinoblastoma, no existe una predisposición por sexo; con un rango de edad de diagnóstico que varía desde 1 día hasta los 182 meses de vida, con una edad promedio de 27.68 meses. La presentación inicial es unilateral en el 72% de los casos, mientras que en el 27% se presenta como afección bilateral. (2) Estas cifras son similares a las de otros estudios realizados en otros países en vías de desarrollo, sobre todo en países latinoamericanos, (3) sin embargo, sí difieren mucho de reportes norteamericanos y europeos, donde el promedio de edad al momento del diagnóstico es de 15 meses. (4)

CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico característico del retinoblastoma depende de la extensión del tumor y del momento del diagnóstico, pero en términos generales, se puede afirmar que la leucocoria es el signo más común, presente en más del 50% de los pacientes. (4) Otros síntomas incluyen pérdida de la agudeza visual, estrabismo (4) hiperemia conjuntival, ceguera y glaucoma (3). Debido a que el tumor se localiza en el polo posterior del globo ocular, éste debe de ser lo suficientemente grande para poder generar el reflejo de la leucocoria, por lo tanto, éste es un signo de presentación tardía y se asocia a mal pronóstico de salvamento ocular (5). Otros signos u síntomas incluyen ojo rojo, ojo doloroso, opacidad de la córnea, heterocromia y otras condiciones inflamatorias como lo son la retinitis, uveítis, endoftalmitis. En etapas muy avanzadas de la enfermedad, el globo ocular puede protruir de la órbita. (6)

Cuando no se inicia tratamiento de manera precoz, el Rb se disemina de forma extraocular a través del nervio óptico y hasta el sistema nervioso central, modificando por completo el pronóstico de la enfermedad, además de que también pueden extenderse a través de la esclera hacia la órbita invadiendo la vasculatura de la coroides, produciendo diseminación hematogena y metástasis a distancia, siendo la médula ósea el sitio más frecuente. (5)

DIAGNOSTICO

El diagnóstico del Rb no se basa en la histopatología, ya que el realizar una biopsia aumenta el riesgo de metástasis. La oftalmoscopia indirecta con la pupila dilatada suele ser más que suficiente para realizar el diagnóstico; sin embargo, el ultrasonido puede ser útil para evaluar las calcificaciones intraoculares, mientras que la resonancia magnética se utiliza para evaluar la invasión al nervio óptico o la presencia de otras neoplasias intracerebrales. La tomografía se debe de evitar debido a que la radiación puede ocasionar segundas neoplasias primarias en pacientes que tienen mutación en el gen RB1. (6)

A pesar de ser el padecimiento maligno intraocular más frecuente, cuando el diagnóstico y tratamiento se hacen de forma temprana, el Rb tiene un índice de supervivencia del 90%-95% en países desarrollados; y ésta cifra cae considerablemente en países en vías de desarrollo (30% en África, 60% en Asia, 80% en América Latina) (2,3) siendo el diagnóstico tardío la principal causa.

Otros factores que se han asociado a esta brecha en los índices de sobrevivencia son el nivel educativo de los padres, la falta de acceso a servicios de salud y el abandono del tratamiento; que en general oscila de un 10% a un 24% en países Latinoamericanos; el INP reportó un porcentaje de abandono del 27%; siendo la región geográfica el factor más importante asociado a éste fenómeno (1) (7). Además de lo mencionado previamente, la mayoría de los países en vías de desarrollo carecen de programas de detección temprana y tratamiento de esta

patología. En el 2013, el Diario Oficial de la Federación en México, publicó la necesidad de realizar un tamizaje oftalmológico neonatal a las 4 semanas postnatales para detectar probables causas de ceguera como lo es el retinoblastoma, sin embargo, no se publicó ninguna guía técnica sobre cómo realizarlo. (1)

Como se puede inferir en el párrafo anterior, el éxito en el tratamiento del Rb, en donde muchas veces se puede conservar la visión, depende tanto de la educación de los padres, como del médico de primer contacto. (8)

En México, se ha observado que el apego al tratamiento también es un factor clave, y su abandono muchas veces se deriva de los costos correspondientes al traslado del paciente y el familiar de zonas rurales a los centros de tercer nivel de referencia para su tratamiento, la mayoría localizados en la capital del país, además de los gastos que implican los días de estancia en la ciudad (promedio de 3 días). Es importante mencionar que existen reportes donde la incidencia en Rb es mayor en zonas rurales, (8) (2) por lo que éste último factor es una pieza clave en el abandono del tratamiento y por lo tanto en el éxito del mismo, causando un impacto directo en las tasas de sobrevida mencionadas previamente.

CLASIFICACIÓN

Aunque existen varias clasificaciones para el retinoblastoma, a continuación, se mencionan las dos más importantes.

1. La Clasificación Internacional del Retinoblastoma Intraocular (IIRC), creada en el 2003, se basa en la presencia y extensión de siembras vítreas y además de ser muy práctica (4), muchas veces se utiliza para normar la conducta terapéutica. Actualmente, es la más utilizada en nuestro país.
2. La Clasificación de Grabowski-Abramson, que se caracteriza por ser una clasificación clínico-patológica (9):
 - I. Enfermedad Intraocular
 - a. Tumores retinianos
 - b. Extensión a la lámina cribosa
 - c. extensión a la úvea
 - II. Enfermedad orbitaria
 - a. Tumor orbital
 1. Células epiesclerales diseminadas
 2. Invasión orbitaria
 - b. Nervio óptico
 1. Tumor que sobrepasa la lámina cribosa
 2. Tumor que llega al punto de corte del nervio óptico
 - III. Metástasis intracraneales
 - a. Positivas únicamente en líquido cefalorraquídeo
 - b. Masa en sistema nervioso central

IV. Metástasis hematógenas

- a. Positivas en médula ósea únicamente
- b. Lesiones focales en hueso
- c. Involucro de otros órganos

Clasificación Internacional de Retinoblastoma y sus opciones terapéuticas

Clasificación	Características generales	Características específicas	Tratamiento
A	Tumor pequeño y alejado de la fóvea y del disco óptico	Tumor < 3mm	Fotocoagulación Laser, termoterapia, crioterapia, braquiterapia
B	Tumor más grande, macular, juxtapapilar, fluido subretiniano	Tumor >3mm Tumor localizado <3mm de la fóvea Tumor localizado < 1.5mm del disco óptico Presencia de fluido subretiniano a <3mm de los márgenes tumorales	Fotocoagulación Laser, termoterapia, crioterapia, braquiterapia, quimorreducción intravenosa o intraarterial
C	Siembras focales	Presencia de siembras subretinianas, vítreas o ambas, localizadas a <3mm del tumor principal	Quimioterapia intraarterial Quimioterapia intravítrea
D	Siembras difusas	Presencia de siembras subretinianas, vítreas o ambas localizadas a > 3mm del tumor principal	Quimioterapia Intra-arterial, quimioterapia intravítrea, enucleación

E	Tumor extenso	Tumor ocupa >50% del globo ocular Glaucoma neovascular Hemorragia en cámara anterior, vítreo o espacio subretiniano Invasión postlaminar al nervio óptico, coroides (>2mm), esclera, órbita o cámara anterior.	Quimioterapia intra-arterial, enucleación, quimioterapia intravenosa neoadyuvante en caso de que existan características histopatológicas de alto riesgo.
---	---------------	---	---

Fuente: Mendoza PR, Grossniklaus HE. Therapeutic Options for Retinoblastoma. Cancer Control. 2016;23(2):99-109

TRATAMIENTO

En los últimos 10 años, el tratamiento del retinoblastoma ha ido modificándose de manera veloz; especialmente con la introducción de la aplicación de quimioterapia intravítrea. Estos avances, que se mencionan en éste mismo apartado pero más adelante, han otorgado al retinoblastoma el título del cáncer más curable en niños en países desarrollados. (10)

Hablando exclusivamente del tratamiento a nivel general, es importante mencionar que además de eliminar el tumor y minimizar el daño a tejidos adyacentes, también debe de estar enfocado a prevenir metástasis, reducir el riesgo de tumores secundarios como el osteosarcoma, intentar salvar el globo ocular y preservar la visión.

Es por esta razón que el cuidado de un paciente con Rb debe de ser multidisciplinario y siempre que sea posible, incluir a oncólogos pediatras, oftalmólogos pediatras/oncólogos, médicos especialistas en radioterapia y a genetistas. (11)

El tratamiento depende de la estadificación del tumor, la localización, si es unilateral o bilateral, la presencia de siembras vítreas, los deseos de la familia y la edad y estado de salud del paciente.

Actualmente existen varias herramientas para el tratamiento del Rb: enucleación, radioterapia, braquiterapia, quimioterapia administrada en distintas vías de administración, y tratamientos focales como crioterapia, termoterapia y fotocoagulación. La quimioterapia continúa siendo el método más común para

preservación de globo ocular, por lo que éste trabajo se centrará en esto, sin embargo, a continuación, se mencionarán brevemente los demás. (4, 11)

La enucleación continúa siendo el estándar de oro de tratamiento para casos de retinoblastomas extensos que cursan con buftalmos, glaucoma neovascular y extensión transescleral, usualmente para estadios E y para Rb unilaterales que no tienen probabilidad de tener una visión normal. La radioterapia puede ser utilizada para manejo de Rb refractarios a otros tratamientos, y para Rb extra oculares. Rara vez se utiliza debido al riesgo aumentado de segundas neoplasias. En cuanto a las terapias focales, se puede usar termoterapia, fotocoagulación laser, crioterapia, y braquiterapia. (3,6)

En cuanto a la quimioterapia, cabe recalcar que existen distintas vías de administración y criterios para su uso:

1. Intravenosa: generalmente incluye una combinación de 2 a 4 drogas que se administran de forma intravenosa. El régimen más comúnmente utilizado es con etopósido y carboplatino una vez al mes, durante 6 a 9 meses. Muchas veces se utiliza en conjunto con terapias focales. Utilizando la Clasificación Internacional de Retinoblastoma, existe un reporte de éxito en el 100% de los casos en grupo A, 93% en grupo B, 90% en grupo C y 48% en grupo D; sin embargo, existen efectos adversos como neurotoxicidad, hiponatremia, nefrotoxicidad, ototoxicidad y leucemias secundarias, aunque éstos son mínimos.
2. Intraarterial: requiere un cateterismo femoral con avance hacia la arteria oftálmica, donde se infunde melfalan, topotecán o carboplatino durante 30 minutos. Este procedimiento se realiza 3 veces al mes. El uso de quimioterapia intraarterial puede provocar hemorragia vítrea, microémbolos en la retina y en la coroides, miositis, edema de párpados, estenosis en la arteria oftálmica entre otros. Una gran desventaja de este tratamiento es que únicamente neurocirujanos capacitados o radiólogos intervencionistas pueden llevarlo a cabo además de que es sumamente cara.
3. Intravítrea: se desarrolló para para tratar las siembras vítreas que, debido a la falta de vasculatura en el vítreo, son un reto terapéutico. Consiste en la inyección de melfalan o topotecan inyectados directamente al ojo; usualmente se requieren 6 inyecciones semanales. Entre los efectos adversos más comunes incluyen hemorragia vítrea, atrofia coriorretiniana y diseminación extraocular del tumor. (3,6)

ACTUALIDAD

El esquema tradicional de aplicación de quimioterapia para la preservación del ojo, o para la preservación de la vida (adyuvancia), ocupa en casi todos los protocolos internacionales una duración de 2-4 días, cada 21 días durante 6 meses; aunque algunas veces este esquema se puede extender hasta 13 meses. (12)

En nuestro país, de acuerdo a los Protocolos Técnicos de Cáncer en Niños desarrollados por el Consejo Nacional para la Prevención del Cáncer en la Infancia y la Adolescencia en el 2010, actualmente utilizados en nuestro instituto, el tratamiento tiene una duración aproximada de 3 días, cada 21 días durante un máximo de 6 cursos, (13) y consiste en un esquema con carboplatino 450mg/m² en 200ml de solución glucosada al 5% para 2 horas, con administración previa de agentes antieméticos; y etopósido 100mg/m²/día por 3 días en infusión de solución fisiológica para 3 horas (dosis total acumulada de 300mg/m²).

Como se mencionó anteriormente, el 50% de los pacientes de los pacientes con Rb del servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría (INP), son de origen rural (14), por lo que en el 2016-2017, se inició un proyecto piloto que buscaba reducir la quimioterapia de 3 días a 2 días, basándose en las Guías Clínicas de Hemato-oncología pediátricas del Grupo Suizo de Retinoblastoma (.).

Resulta importante mencionar que las dosis utilizadas en el esquema de aplicación de un solo día, no superan las dosis estandarizadas para otras patologías como la leucemia aguda linfooblástica en protocolos internacionales, donde se administra el etopósido en una dosis única de 300mg/m² de forma ambulatoria. (15)

El retinoblastoma es la neoplasia sólida más frecuente dentro del Instituto Nacional de Pediatría. Como bien se mencionó en párrafos anteriores, en estadios tempranos y cuando tanto el diagnóstico como el tratamiento se dan de manera oportuna y regular, cerca del 100% de éstos pacientes pueden curarse.

PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

El Rb es la neoplasia sólida más frecuente en la infancia. Usualmente ocurre en menores de 5 años y tiene una incidencia anual a nivel mundial que oscila entre 36 a 67/7,000,000 nacidos vivos. (16). En comparación con Estados Unidos y algunos países europeos, en Latinoamérica y en países en vías de desarrollo, el retinoblastoma se presenta más frecuentemente como enfermedad avanzada. (17)

A pesar de tratarse de una neoplasia maligna y además de ser la más frecuente, es importante recordar que en países desarrollados y cuando se diagnostica de manera oportuna, tiene un índice de supervivencia por encima del 90% (15).

Como se mencionó previamente, en el INP se realizó un estudio retrospectivo y transversal revisando todos los expedientes clínicos de pacientes con retinoblastoma atendidos entre 1974 y 1998, reuniendo un total de 735 casos. Para fines de análisis, se hicieron dos grupos de pacientes de acuerdo al año en que se inició su tratamiento en el INP, ya que, a partir de 1990, se comenzó a aplicar la quimioterapia de manera ambulatoria y se redujo el número de ciclos aplicados (de 12 a 6).

Así pues, el primer grupo de pacientes comprendía a todos aquellos niños atendidos entre 1974 y 1989, y el segundo grupo a todos los pacientes atendidos entre 1990 y 1998. En el primer grupo, se reportó que 3 de cada 10 pacientes abandonaron el tratamiento, y cuando se redujo el número de ciclos de quimioterapia y ésta se empezó a aplicar de manera ambulatoria, el porcentaje de abandono se redujo al 27.9%; además de que se encontró que el principal factor de riesgo de abandono fue la zona geográfica de procedencia del paciente, (7) por lo cual, el esquema de quimioterapia actual se modificó para administrarse en un solo día, disminuyendo así costos de transporte, alojamiento, víveres y alimentos para el paciente, así como insumos a nivel hospitalario, impactando así de manera indirecta en el porcentaje de abandono de los pacientes y mejorando así la supervivencia de ellos.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los principales beneficios de administrar la dosis total acumulada de etopósido y carboplatino en un solo día?

JUSTIFICACIÓN

El esquema de tratamiento estandarizado de quimioterapia en México para el retinoblastoma en estadios oculares, está conformado por carboplatino y etopósido administradas en tres días (3,6).

Desde hace aproximadamente dos años, existen reportes internacionales, que hablan acerca de la aplicación de dicho esquema, pero administrado en un total de dos días; (misma dosis total acumulada), encontrando nula o similar toxicidad, y una eficacia similar al esquema estandarizado desde los años 90. En el Instituto Nacional de Pediatría, la experiencia ha sido similar.

Éste mismo esquema es utilizado por El Grupo Suizo de Retinoblastoma; pero administrado en un solo día (misma dosis total acumulada) sin reportar aumento en la toxicidad ni en efectos secundarios a los pacientes.

Una vez más, cabe resaltar que las dosis utilizadas con este esquema administrado en un solo día (etopósido 300mg/m² única), no supera la dosis estandarizada y también administrada en un solo día y de forma ambulatoria, para otras patologías como leucemias.

Además, la mayoría de nuestros pacientes con retinoblastoma son foráneos, y de ellos, cerca del 80% son de origen rural y de escasos recursos, por lo que el hecho de administrar el esquema de quimioterapia en un solo día, beneficiaría de manera directa al paciente, y de manera indirecta a las instituciones de salud, mejorando índices de ocupación hospitalaria, disminuyendo los gastos de transporte de familiares y pacientes, mejorando la eficiencia del personal que aplica a quimioterapia por reducción de número de pacientes ambulatorios, reduciendo así costos a nivel institucional y gubernamental.

OBJETIVOS

1. Objetivo General:

- Evaluar la posible reducción de costos del paciente y hospitalarios al administrar quimioterapia intravenosa en una sola dosis, en pacientes con retinoblastoma en estadios oculares, y establecer un nuevo esquema de aplicación de quimioterapia con la misma dosis total acumulada, pero administrada en una dosis única, con la finalidad de reducir el abandono al tratamiento.

2. Objetivos Específicos:

-Comparar las complicaciones asociadas a la administración de quimioterapia en esquema tradicional contra las complicaciones a la administración de quimioterapia en un solo día.

-Identificar costos totales a nivel institucional y personal del tratamiento completo del retinoblastoma hasta alcanzar su remisión.

MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio observacional y analítico, retrospectivo, en pacientes con retinoblastoma en estadios oculares uni o bilaterales recién diagnosticados (a partir del 2018) en el INP, a los que se les administraron 6 cursos de quimioterapia, cada 28 días con carboplatino a dosis de 450mg/m² en mayores de 10 kilos ó a 19mg/kgdosis en menores de 10kg, disueltos en 100ml de solución fisiológica para 2 horas, con administración previa de agentes antieméticos; y etopósido en dosis de 300mg/m² para mayores de 10 kg, o a 9.9mg/kgdosis en menores de 10kg, en dosis única.

-Criterios de inclusión:

- Pacientes con retinoblastoma en estadios oculares, con diagnóstico *de novo*
- Cifras de hemoglobina mayores a 10 g/dL al inicio del tratamiento
- Neutrófilos totales > 1,000
- Plaquetas totales > 100,000.
- Consentimiento informado por parte del padre o tutor
- Administración de dosis total acumulada de quimioterapia mencionada previamente en una sola dosis

-Criterios de exclusión:

- Pacientes que no tengan diagnóstico de retinoblastoma confirmado
- Pacientes que hayan recibido algún tratamiento previo
- Pacientes con retinoblastoma en estadios no oculares

-Criterios de eliminación:

- Pacientes que no cumplan con dos o más cursos de quimioterapia
- Pacientes que no tengan consentimiento firmado por parte del padre o tutor

Para la realización de éste trabajo, se analizarán los expedientes clínicos electrónicos de todos los pacientes que acudieron a consulta médica al Instituto Nacional de Pediatría y que ingresaron bajo el diagnóstico de retinoblastoma, en un periodo comprendido de enero a noviembre del 2020, sin embargo, para fines de ésta tesis, se llevará a cabo el primer corte con aquellos pacientes que terminaron tratamiento antes del 30 abril 2019.

El tiempo de traslado del domicilio de los pacientes hasta el Instituto Nacional de Pediatría se analizará mediante el sitio de internet de Google Maps®, utilizando como punto de partida el domicilio proporcionado por los pacientes, y como destino final el Instituto Nacional de Pediatría.

Por último, con la finalidad de obtener los costos hospitalarios del material utilizado para la aplicación de quimioterapia, se hablará directamente con el encargado del departamento de compras del Instituto Nacional de Pediatría.

El análisis estadístico se hará mediante el programa SPSS.

VARIABLES DEL ESTUDIO

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	MEDICION DE LA VARIABLE
Sexo	Del latín <i>sexus</i> , es la condición orgánica, masculina o femenina de los animales y las plantas. Sirve para determinar la frecuencia del retinoblastoma en hombre	Nominal	1= Femenino 2= Masculino
Edad	Tiempo que ha vivido una persona. Se requiere para un análisis estadístico detallado de la distribución de la enfermedad	Intervalo	Año, mes, día
Tiempo de traslado hacia el hospital	Trasladar se refiere a llevar a alguien de un lugar a otro. Entre mayor sea el tiempo de traslado del domicilio del paciente al hospital, mayor será la probabilidad de que abandone el tratamiento.	Nominal	1= Menor a 5 horas 2= Mayor a 5 horas
Abandono al tratamiento	Abandonar significa dejar una actividad u ocupación o no seguir realizándola. Se considerará que el	Nominal	1= Continúa con tratamiento 2= Abandono al tratamiento

	paciente abandonó el tratamiento cuando falte a más de dos sesiones de quimioterapia consecutivas.		
Diagnóstico oportuno	Oportuno quiere decir que se hace o sucede en tiempo a propósito y cuando conviene. La sobrevida de los pacientes con retinoblastoma no nada más depende de que no abandonen el tratamiento; sino de que el diagnóstico se realice de manera oportuna; para fines de éste trabajo, se tomará como diagnóstico oportuno todos aquellos que se hayan detectado en estadios A, B o C.	Nominal	1= Diagnóstico oportuno 2= Diagnóstico tardío
Tiempo de sobrevida	Variable cuantitativa y se define como el tiempo transcurrido desde el día del diagnóstico por profesional de la salud hasta la fecha de la última consulta	Intervalo	Año, mes, día
Status actual	Condición actual del paciente. *Actividad tumoral es aquella que se corrobora por clínica o por imagen.	Nominal	1. Vivo, sin actividad tumoral 2. Vivo, con actividad tumoral 3. Muerto, sin actividad tumoral por otra causa 4. Muerto, por actividad tumoral.

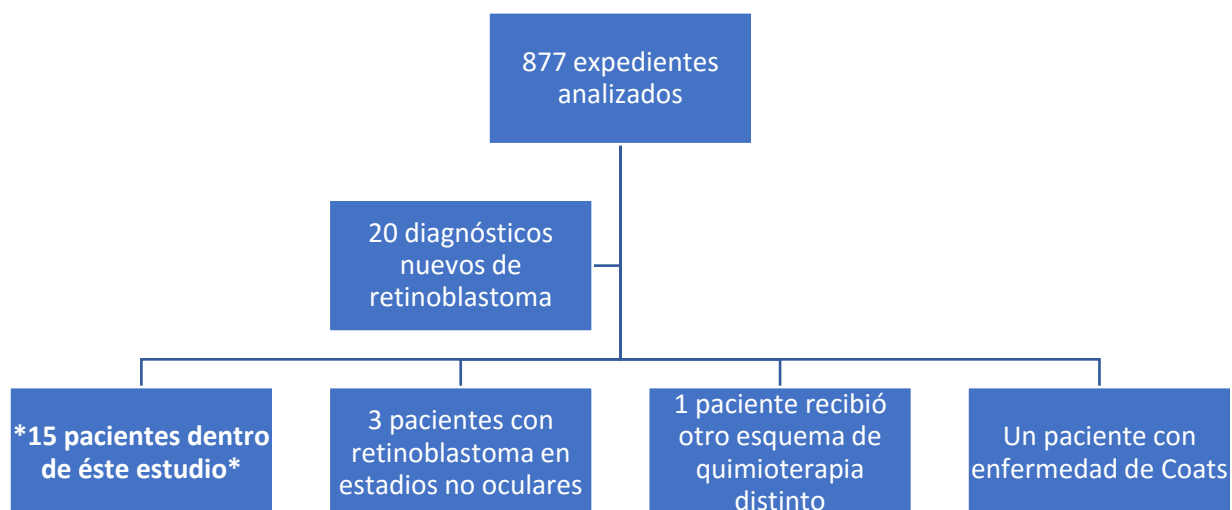
RESULTADOS

Se analizaron por medio del sistema electrónico Medsys ®, (un sistema de intranet institucional de expediente electrónico) todos los expedientes de los pacientes que acudieron al Instituto Nacional de Pediatría con el diagnóstico de retinoblastoma (de acuerdo a la clave CIE-10) de enero a noviembre del 2018 para éste primer corte de estudio. Un total de 877 expedientes fueron analizados.

Para fines de éste proyecto y como se mencionó anteriormente, se incluyeron de los 877 expedientes, únicamente aquellos pacientes que acudían por primera vez al Instituto Nacional de Pediatría referidos de otra unidad hospitalaria por sospecha de retinoblastoma, o aquellos pacientes que acudieron por leucocoria o por algún otro signo clásico de retinoblastoma en los que finalmente se integró dicho diagnóstico por algún profesional de la salud.

El resto de los expedientes se trataban de pacientes a los que se les había realizado el diagnóstico de retinoblastoma antes de las fechas estipuladas y que acudían a consulta de seguimiento, o a aplicación de alguna quimioterapia distinta a la planteada en éste protocolo.

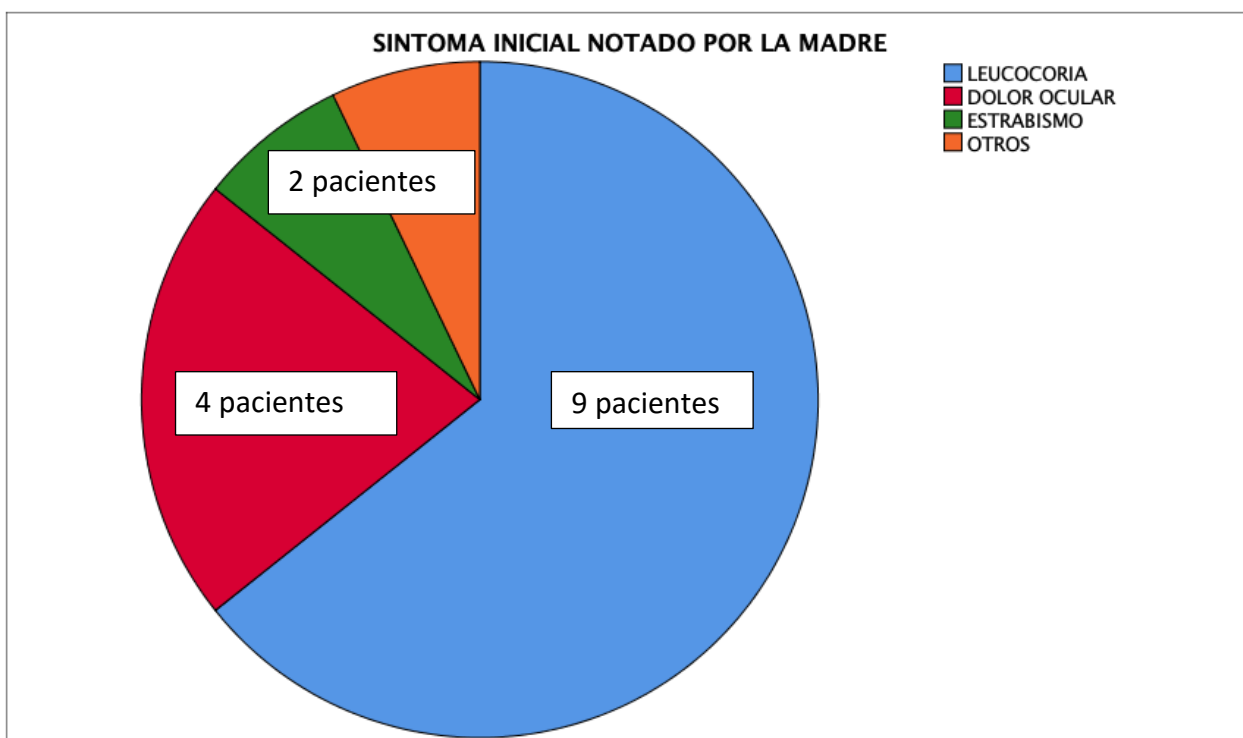
De éstos, únicamente 20 pacientes eran diagnósticos nuevos de retinoblastoma; sin embargo solo 15 cumplieron con los criterios de inclusión previamente descritos, ya que 3 se encontraban en estadios no oculares; en un paciente se descartó dicho diagnóstico, y un paciente no recibió el esquema de quimioterapia aplicado en un solo día, por lo que también fueron descartados del protocolo.



Más del 60% de los pacientes acudieron a consulta inicialmente por leucocoria; aunque también se buscó valoración médica inicial por exotropía, dolor ocular y, estrabismo.

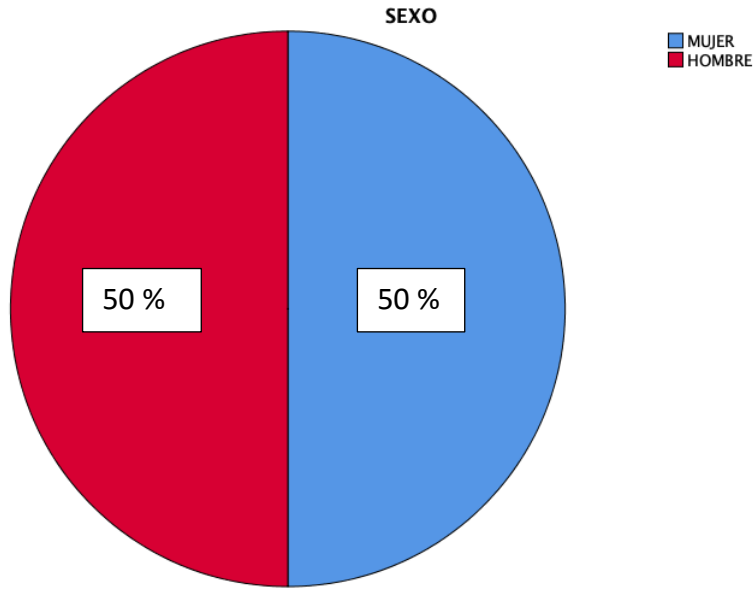
En las manifestaciones iniciales del retinoblastoma se analizó la fecha en la que se detectó el primer signo, y la fecha en la que se realizó la sospecha o diagnóstico definitivo de retinoblastoma por algún profesional de la salud, haya sido fuera o dentro de nuestro Instituto.

El promedio de días transcurridos entre ambas fechas fue de 257 días, con un mínimo de 14 días y un máximo de 1486 días.



De la población estudiada, el 50% de los pacientes eran de sexo masculino y el 50% eran mujeres.

En la distribución por edad, todos los pacientes se encontraron en un rango de edad variable al momento del diagnóstico, siendo de 4 meses a 11 años, con un promedio de 3 años.



Con previo consentimiento informado, a todos ellos se les aplicaron ente 4 y 6 ciclos de quimioterapia intravenosa en esquema de una sola dosis; ninguno reportó complicaciones asociadas a la quimioterapia.

De todos los pacientes analizados hasta éste primer corte, 12 pacientes se encuentran vivos; sin datos de actividad tumoral.

De los 80 cursos totales administrados, ningún paciente presentó un evento de toxicidad hematológica; ni clínicamente, ni en base a internamiento y administración de antibióticos .

Dos pacientes abandonaron el tratamiento (aunque cabe recalcar que uno de ellos regresó tras 7 meses de abandono) y uno de ellos presentó metástasis a sistema nervioso central corroborada por resonancia magnética, por lo que se modificó el esquema de quimioterapia.

El tiempo promedio de traslado en vehículo particular fue de 4.5 horas, el más cercano al hospital con una hora de traslado, y el más lejano 10 horas de traslado.

Otro de los objetivos principales de éste estudio fue reducir los costos hospitalarios al administrar la dosis total de quimioterapia en una sola dosis, por lo que se recopilaron dichos costos de todo el material utilizado para la aplicación de quimioterapia por medio del encargado directo de la compra de los insumos hospitalarios de ésta institución. Se enlistan en pesos mexicanos a continuación:

-Tegaderm, caja con 100 parches: \$ 520.84 (individual: \$ 5.20)

-Tela adhesiva, 10mt 1 pieza: \$ 32.79 (\$ 3.2 por metro)

-Punzocat, caja con 50 piezas: \$427.62 (individual: \$ 8.55)

- Equipo para infusión de bomba radioopaco: \$84.61
- Solución fisiológica 100ml: \$8.75
- Ondansetrón apolleta 8mg/4ml: \$5.14
- Aguja, caja con 100 piezas: \$54.80 (individual: \$0.54)
- Jeringa 5ml, caja con 100 piezas: \$118.16 (individual: \$ 1.18)
- Gasa, paquete con 200 piezas: \$82.94 (individual: \$0.41)
- Venda 5cm, caja con 12 piezas: \$29.35 (individual: \$2.44)
- Carboplatino: \$1.50 por mg
- Etopósido: \$0.67 por mg
- Día de estancia en albergue: promedio de \$35

Material	Esquema de quimioterapia tradicional	Quimioterapia en una sola dosis
Tegaderm	\$ 15.6	\$ 5. 20
Tela adhesiva	\$ 0.096	\$ 0.032
Punzocat	\$ 8.55	\$ 8.55
Equipo para infusión de bomba radioopaco	\$ 253.83	\$ 84.61
Solución fisiológica 100 ml	\$ 26.35	\$ 8.75
Una ampolleta de ondansetrón 8mg/4ml	\$ 15.42	\$ 5.14
Una aguja	\$ 1.62	\$ 0.54
Una jeringa de 5 ml	\$ 3.54	\$1.18
Una gasa	\$ 1.23	\$ 0.41
Una venda de 5cm	\$ 2.44	\$ 2.44
Carboplatino \$1.50 por mg	\$ 20.25 (calculado al percentil 50 de un niño de 30 meses)	\$ 20.25 (calculado al percentil 50 de un niño de 30 meses)
Etopósido \$0.67 por miligramo	\$ 9.045 (calculado al peso en el percentil 50 de un niño de 30 meses)	\$ 9.045 (calculado al peso en el percentil 50 de un niño de 30 meses)
Día de estancia en un albergue	\$ 70	Sin costo
TOTAL:	\$ 427.97	\$ 146.14

DISCUSIÓN

La literatura reporta que el síntoma inicial más común es la leucocoria, hasta en un 50% (4); lo que se correlaciona con éste estudio, ya que aunque la muestra es pequeña y no es estadísticamente significativa por ser un reporte parcial, sí se pudo corroborar que la mayoría de los familiares buscaron ayuda al notar leucocoria en el niño, sin embargo, no siempre acudieron inmediatamente al médico, en muchos casos transcurrieron meses e incluso años, hasta que consultaron a un profesional de la salud que realizó diagnóstico de retinoblastoma o envió a tercer nivel para abordaje.

Es importante tomar en consideración este dato, ya que entre menor sea el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de retinoblastoma y el tratamiento, mejor será el pronóstico del paciente (5). Aún así, con éstos datos, se puede concluir que solamente a dos pacientes de toda la muestra se les realizó un diagnóstico oportuno; lo que correspondería a un 13% y a su vez, explica la razón por la cual 12 de los 15 pacientes presentaron retinoblastoma en estadios D y E, dos pacientes en estadio C y solamente un paciente en estadio B.

Aunque éste trabajo es un reporte preliminar y los expedientes analizados no son estadísticamente representativos, sí se puede inferir con éstos datos que el diagnóstico tardío de retinoblastoma constituye un problema de salud importante para nuestro país.

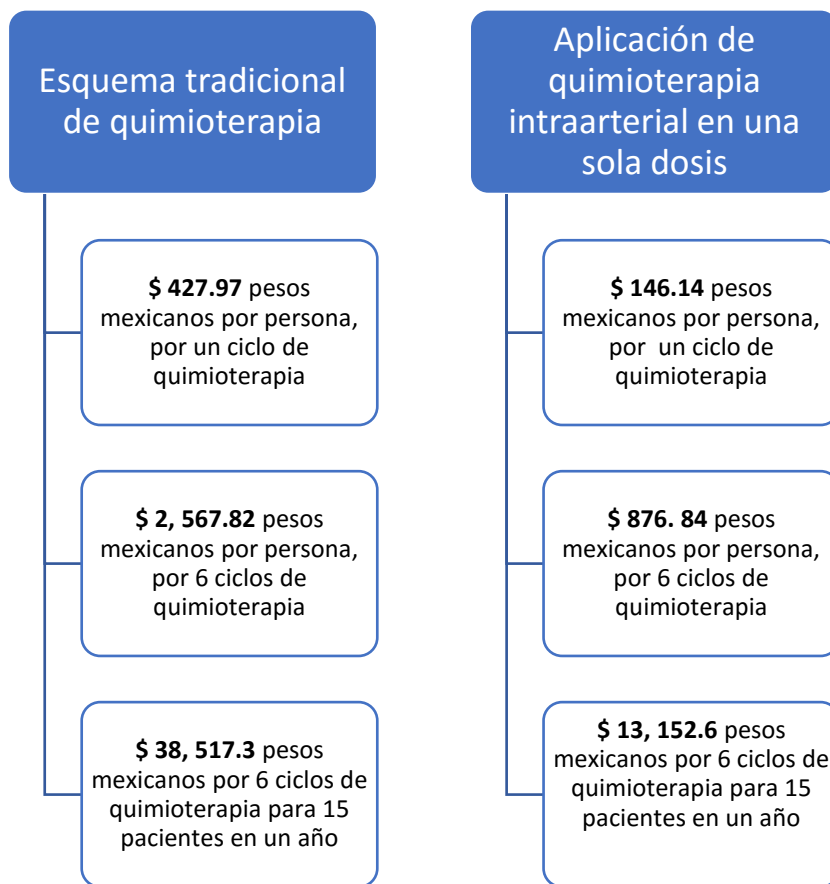
La edad promedio de diagnóstico en éste estudio, fue de 3 años de edad, lo que se correlaciona de manera directa con otras bibliografías que estiman que en el 95% de los casos, el diagnóstico de retinoblastoma ocurre antes de los 5 años de edad (18).

En cuanto a las horas de traslado del paciente al hospital, vale la pena recalcar que la mayoría de los pacientes usuarios del Instituto, no cuentan con vehículo particular y utilizan algún medio de transporte público, por lo que se puede inferir que la estimación del tiempo de traslado utilizada por el sitio web (Google Maps ®) es aún mayor.

Hasta éste primer corte, no hubo relación entre el tiempo de traslado al hospital y el abandono al tratamiento, al ser un reporte parcial, no es estadísticamente significativo; por lo que hace falta una muestra mayor para poder valorar este ítem.

En cuanto a los costos, el costo total por administrar la quimioterapia en esquema tradicional de 3 días, es de \$ 427.97 pesos mexicanos por persona, y el costo de administrarla en una sola dosis y de manera ambulatoria fue de \$ 146.14. Al administrar la quimioterapia en una sola dosis, se reporta un ahorro total de \$281.83 pesos por persona, es decir; un 66% de reducción de costos.

Es importante destacar que ésta cifra es a nivel individual, para un solo ciclo de quimioterapia (recordemos que usualmente los pacientes requieren entre 4 a 6 ciclos) y en una sola institución; sin embargo se podría estimar de acuerdo a éste primer corte, que al año acuden aproximadamente 15 pacientes nuevos con diagnóstico de retinoblastoma que son candidatos a quimioterapia intraarterial, lo que implica un gasto institucional estimado de \$ 38,517.3 pesos anuales. Durante el 2018, para todos los pacientes con diagnóstico nuevo de retinoblastoma que cumplieron criterios clínicos especificados anteriormente, a los que se les administró la quimioterapia de manera ambulatoria y en una sola dosis, el gasto institucional estimado fue de \$ 13,152.6 pesos; es decir, hubo un ahorro de más del 50%.



Si bien éstas cifras contemplan el material utilizado para la administración de quimioterapia, la misma quimioterapia, y los días que requerirían hospedarse en un albergue, es importante mencionar que faltaría cuantificar el precio del traslado hacia e hospital que suele ser variable, los alimentos y bebidas por los días de estancia en el hospital para los familiares, y algunos gastos extras que resultan difíciles de estimar, sin embargo, todos ellos también se verían reducidos de manera

importante al administrar la quimioterapia de manera ambulatoria y en una sola dosis como se llevo a cabo para éste estudio.

CONCLUSIONES

El retinoblastoma es el padecimiento intraocular maligno más frecuente en niños, y el Instituto Nacional de Pediatría es de los centros de referencia más importantes en nuestro país para pacientes con retinoblastoma, donde se brinda al paciente atención integral para ésta patología, que abarca desde manejo quirúrgico, hasta administración de terapia intraarterial y el tratamiento para otras comorbilidades.

Uno de los objetivos principales de éste estudio consistía en la reducción de costos a nivel intrahospitalario, e indirectamente a nivel del paciente, material, quimioterapia e insumos intrahospitalarios. A pesar de que éste trabajo sea un corte parcial; es importante destacar que la cifra de pacientes con diagnóstico nuevo de retinoblastoma al año, sí se asemeja a todos los reportes en años previos, por lo que éste ítem si puede ser descrito y medido cuantitativamente sin mucha probabilidad de que éstas cifras cambien a lo largo de los 3 años del estudio; por lo que sí son significativas.

Con el esquema de quimioterapia intravenosa administrado de manera ambulatoria y en una sola dosis, se redujo el costo total estimado en un 66% a nivel intrahospitalario, sin tomar en cuenta los gastos personales del paciente.

Si bien se logró cumplir uno de los objetivos principales de éste trabajo, es necesario que se concluya el plazo total de los 3 años para que se pueda describir de manera más precisa si al administrar la quimioterapia intravenosa en una sola dosis y de forma ambulatoria; se puede reducir el abandono al tratamiento, mejorando así la sobrevida y el pronóstico en nuestra Institución, y ultimadamente, poder extrapolarlo a otros centros hospitalarios que también atiendan pacientes con retinoblastoma en todo el país.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Ramírez-Ortiz MA, Lansingh VC, Eckert KA, Haik BG, Phillips BX, Bosch-Canto V, et al. 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. Leal-Leal C, Flores-Rojo M, Medina-Sansón A, Cerecedo-Díaz F, Sánchez-Félix S, González-Ramella O, et al. A multicentre report from the Mexican Retinoblastoma Group. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(8):1074-7.
3. Rodrigues KE, Latorre MoR, de Camargo B. [Delayed diagnosis in retinoblastoma]. *J Pediatr (Rio J).* 2004;80(6):511-6.
4. Shields CL, Fulco EM, Arias JD, Alarcon C, Pellegrini M, Rishi P, et al. Retinoblastoma frontiers with intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. *Eye (Lond).* 2013;27(2):253-64.
5. Villamil Duarte JF, Quintero Perez LM, Serrano Uribe RA, Andrea MM. Consideraciones clínicas, diagnósticas y de tratamiento en retinoblastoma. *Med UBAB.* 2012;14(3):180-7.
6. Dimaras H, Corson TW, Cobrinik D, White A, Zhao J, Munier FL, et al. Retinoblastoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15021.
7. A. L-LC, Martha FR, Roberto RL. Factores de riesgo asociados al abandono al tratamiento en pacientes con retinoblastoma. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2003;60.
8. Leal-Leal CA, Dilliz-Nava H, Flores-Rojo M, Robles-Castro J. First contact physicians and retinoblastoma in Mexico. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;57(7):1109-12.
9. Chantada G, Fandiño A, Dávila MT, Manzitti J, Raslawski E, Casak S, et al. Results of a prospective study for the treatment of retinoblastoma. *Cancer.* 2004;100(4):834-42.
10. Abramson DH, Shields CL, Munier FL, Chantada GL. Treatment of Retinoblastoma in 2015: Agreement and Disagreement. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(11):1341-7.
11. Mendoza PR, Grossniklaus HE. Therapeutic Options for Retinoblastoma. *Cancer Control.* 2016;23(2):99-109.
12. Mohsen S, Arman M. Pharmacotherapy for Retinoblastoma. *Journal of Ophthalmic and Vision Research.* 2009;4(3):169-73.
13. Adolescencia CNPIPyTdCellyl. Protocolos Técnicos, Cáncer en Niños. Primera edición ed. Mexico: Edamsa Impresiones, S.A de C.V.; 2010.
14. Leal C, Flores-Rojo M, Rivera-Luna R. Factores de riesgo asociados al abandono al tratamiento en pacientes con retinoblastoma. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2003;60:389-96.
15. Pui CH, Sandlund JT, Pei D, Campana D, Rivera GK, Ribeiro RC, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIIIB at St Jude Children's Research Hospital. *Blood.* 2004;104(9):2690-6.
16. Lansingh VC, Eckert KA, Haik BG, Phillipps BX, Bosch-Canto V, Leal-Leal C, et al. 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.

17. Pérez V, Sampor C, Rey G, Parareda-Salles A, Kopp K, Dabezies AP, et al. Treatment of Nonmetastatic Unilateral Retinoblastoma in Children. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136(7):747-52.
18. Abramson DH, Beaverson K, Sangani P, et al. "Screening for retinoblastoma: presenting signs as prognosticators of patients and ocular survival. *Pediatrics* 2003; 112:1248
19. Mattoshino CCS, et, al, Time to diagnosis of retinoblastoma in Latin America: A systematic review, P

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov-Dic '18	Ene-Abr '19
Búsqueda bibliográfica		X	X	X	X	X	X	X									
MARCO TEORICO Antecedentes Planteamiento del Problema							X	X									
Justificación, Objetivos /General y Específicos)								X	X								
MATERIAL Y METODOS								X	X								
Plan de análisis									X	X							
Recolección de la información						X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Procesamiento de la información																X	
Análisis de la información																X	
Redacción de la Tesis																	X
Presentación de tesis																	X