



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA Y CIRUGÍA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
SERVICIO DE OFTALMOLOGIA

RELACIÓN ENTRE EL NIVEL DE DESHIDROGENASA LÁCTICA EN SUERO Y EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE RETINOBLASTOMA

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGÍA
PRESENTA:

DRA. MARÍA ANGÉLICA MURILLO VÁZQUEZ

ASESOR:
DRA. CLAUDIA NAYELI CAMACHO MARTÍNEZ

MÉXICO D.F.

FEBRERO 2014



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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

RELACIÓN ENTRE EL NIVEL DE DESHIDROGENASA LÁCTICA EN
SUERO Y EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE RETINOBLASTOMA

Dra. Luz Arcelia Campos Navarro
Director de Educación e Investigación en Salud
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital General Dr. Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional La Raza

Dra. Claudia Nayeli Camacho Martínez
Médico Adscrito al Servicio de Oftalmología Pediátrica
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital General Dr. Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional La Raza

Dra. María Angélica Murillo Vázquez
Residente de la Especialidad de Oftalmología
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital General Dr. Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional La Raza



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano"

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA 17/07/2013

DRA. CLAUDIA NAYELI CAMACHO MARTINEZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Relación entre nivel de deshidrogenasa láctica en suero y evolución clínica de los pacientes con diagnóstico de Retinoblastoma

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2013-3502-94

ATENTAMENTE


DR. JAIME ANTONIO VALDIVAR CERVERA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ÍNDICE

I. RESUMEN	1
II. MARCO TEÓRICO	2
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
IV. JUSTIFICACIÓN	4
V. OBJETIVOS	4
OBJETIVO GENERAL	4
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	4
VI. HIPÓTESIS	5
VII. DISEÑO DEL ESTUDIO	5
VIII. UNIVERSO DE TRABAJO	5
IX. CRITERIOS DE SELECCIÓN	5
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	5
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	6
X. VARIABLES	6
XI. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	10
XII. TAMAÑO DE LA MUESTRA	10
XIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	11
XIV. ASPECTOS Y CONSIDERACIONES ÉTICAS	11
XV. RECURSOS	11
XVI. FACTIBILIDAD	11
XVII. RESULTADOS	12
XVIII. DISCUSIÓN	26
XIX. CONCLUSIONES	27
XX. ANEXOS	29
A. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	29
B. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS	30
C. CLASIFICACIONES DE RETINOBLASTOMA.....	32
CLASIFICACIÓN REESE-ELLSWORTH.....	32
CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL PARA RETINOBLASTOMA INTRAOCULAR	32
CLASIFICACIÓN HOWARTH – PRATS.....	33
XXI. BIBLIOGRAFIA	34

I. RESUMEN

Título: Relación entre nivel de deshidrogenasa láctica en suero y evolución clínica de los pacientes con diagnóstico de Retinoblastoma

Planteamiento del problema: ¿Existe alguna relación entre los niveles de DHL en suero en pacientes diagnosticados de retinoblastoma y la evolución clínica pre y post tratamiento atendidos en CMN La Raza.

Objetivo general: Conocer los niveles de DHL en suero en pacientes con retinoblastoma intraocular diagnosticados en el CMN La Raza previo a enucleación, durante tratamiento y posterior a terminar tratamiento oncológico.

Descripción general del estudio: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, comparativo y observacional en el cual se estudiaron 30 ojos de 27 pacientes diagnosticados y tratados en esta unidad por retinoblastoma de enero 2007 a enero 2012; se analizó la edad al momento del diagnóstico, sexo, ojo afectado, niveles de DHL previos a la enucleación, entre la segunda y cuarta sesión de quimioterapia y al mes de haber concluido tratamiento oncológico.

Resultados: El 66.67% de los pacientes fueron del sexo masculino. Se observó una media de edad de 28.7 meses de edad al momento del diagnóstico. El 57% tuvo afección del ojo izquierdo y 10% presentó afectación bilateral. La DHL sérica promedio al momento del diagnóstico fue de 598 UI/100ml. En el reporte histopatológico el 44% de los pacientes presento infiltración a cámara vítrea, el 25% reportó infiltración a nervio óptico. Al final de tratamiento el 81.5% de los pacientes presentó una disminución de la DHL sérica. Sólo un 14.8% de la muestra presentó un aumento de la DHL en suero al final del tratamiento.

Discusión: No existen reportes de análisis de estos estudios que indiquen los niveles de DHL antes y después de tratamiento; como observamos en este estudio si se presentan cambios en la DHL, ésta se eleva en la mitad del tratamiento y disminuye al final en la mayoría, sin embargo en ningún caso ésta llegó a normalizarse

Conclusiones: Como auxiliar en el diagnóstico diferencial con enfermedad de Coats, otros tumores intraoculares, retinopatía del prematuro, desprendimiento de retina, se pueden estar realizando DHL sérica y hacen falta más estudios para determinar el tiempo en el cual se normaliza la DHL en suero en pacientes de retinoblastoma quienes fueron sometidos a tratamiento con quimioterapia.

II. MARCO TEÓRICO

El retinoblastoma es un tumor de la infancia que tiene su origen en la retina. Es el tumor intraocular más frecuente de la infancia, con una incidencia de 1/15,000 -20,000 recién nacidos vivos. Los dos síntomas más frecuentes del retinoblastoma son la leucocoria y el estrabismo. También pueden encontrarse rubeosis en iris, hipopion, hipema, buftalmos, celulitis orbitaria y exoftalmos. El 60% de los retinoblastomas son unilaterales y la mayoría de éstos no son hereditarios con una edad promedio de diagnóstico a los 2 años de edad. El retinoblastoma es bilateral en el 40% de los casos con una edad promedio de diagnóstico a los doce meses de edad. Todas las formas bilaterales y multifocales son hereditarias. El retinoblastoma hereditario constituye un síndrome de predisposición a cáncer, un sujeto portador de una mutación en el gen RB1 tiene un 90% de riesgo de desarrollar retinoblastoma pero también tiene un alto riesgo de desarrollar otros tipos de cáncer. Se ha reportado que la sobrevida en Estados Unidos de Norteamérica de los pacientes con retinoblastoma es de 96.5% en un periodo de 30 años, sin embargo en países menos desarrollados se ha publicado que la sobrevida es de 79% en este mismo periodo de tiempo. ¹

El diagnóstico se realiza mediante examen de fondo de ojo, y son auxiliares en el diagnóstico el ultrasonido, la imagen por resonancia magnética, la tomografía computada y el análisis de ciertas enzimas como la deshidrogenasa láctica en humor acuoso y suero. ² Los marcadores tumorales son sustancias biológicas producidas por las células tumorales o liberadas por el huésped, detectadas y cuantificadas en el suero del paciente, por diversas técnicas de laboratorio. Ningún marcador tumoral disponible alcanza el calificativo de "marcador ideal", entendiéndose como tal, aquél que demuestre alta sensibilidad y especificidad, fuerte relación entre sus valores y la cantidad de tumor presente y cuya determinación resulte fácil y económica. ³

La deshidrogenasa láctica es una enzima intracelular presente en todas las células que utilizan glucosa como substrato y cataliza la reacción del lactato a piruvato. Su concentración intracelular es aproximadamente 200 veces más que en los fluidos extracelulares. Los niveles normales de DHL en niños menores de 2 años se encuentran entre 100 a 250 UI/100ml, en niños de 2 a 8 años son de 60 a 70 UI/100 ml y en recién nacidos es de 160 a 450 UI/100 ml.

Las células tumorales en general poseen membranas celulares permeables y el líquido extracelular en varios tumores presenta niveles elevados de deshidrogenasa láctica.⁴

Se conoce que los tumores malignos en diferentes partes del cuerpo se asocian con una actividad aumentada de DHL en el fluido corporal correspondiente. La DHL se relaciona fundamentalmente con la "carga tumoral". Se ha considerado de valor pronóstico importante y aunque por sí mismo no es suficiente para iniciar un tratamiento, sí lo es para poner en marcha el estudio en busca de una probable recidiva.

La determinación de DHL sérica en pacientes con retinoblastoma es muy valiosa en el diagnóstico clínico de retinoblastoma ya que se ha encontrado que ocurre una elevación significativa en los pacientes con éste diagnóstico.⁵

En los casos de retinoblastoma se sabe que la DHL es normal en seguimiento y elevada en recaída y luego normaliza.⁶

P. L. R. Dias y sus colaboradores estudiaron el humor acuoso obtenido de 50 pacientes sometidos a cirugía intraocular en el Victoria Memorial Eye Hospital en Colombo. De estos pacientes, 46 tenían patologías oculares no malignas y 4 de ellos presentaban retinoblastoma. Estos autores en otro estudio encontraron que la actividad de la DHL en suero de 46 pacientes con patologías oculares no malignas variaba entre 150 y 470 unidades / 100 ml. En cuatro casos con retinoblastoma actividad de la DHL en el suero se encontró entre 280 y 480 unidades/100 ml.⁷

En este estudio todos los especímenes examinados mostraron áreas de necrosis tumoral, de tal forma que es difícil determinar qué extensión del tumor contribuye a elevar la actividad de la DHL.⁸

Dayal y colaboradores estudiando la actividad de la DHL en pacientes con retinoblastoma, determinaron que la relación de los niveles de DHL entre acuoso y suero pueden ser una herramienta útil en los casos de retinoblastoma etapas IV y V (según la clasificación de Reese-Ellsworth).⁹

Existen diferentes clasificaciones utilizadas para determinar tanto el pronóstico como el tratamiento del retinoblastoma, dentro de estas clasificaciones se encuentran el sistema de clasificación de Reese- Ellsworth^{10,11} y el sistema de Clasificación Internacional¹² (ver anexo C) y de acuerdo a los hallazgos anatómo-patológicos uno de los más frecuentes es la clasificación de Howarth – Prats¹³ (ver anexo C).

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existe alguna relación entre los niveles de DHL en suero en pacientes diagnosticados de retinoblastoma y la evolución clínica pre y post tratamiento atendidos en CMN La Raza?

IV. JUSTIFICACIÓN

Los estudios reportados de nivel de DHL en suero en pacientes con algún tipo de cáncer refieren que puede servir como marcador tumoral, sin ser específico para algún tumor pero que varían los niveles y estos se encuentran elevados en caso de que el tumor presente zonas de necrosis lo cual se asocia con el tiempo de evolución de la patología. La DHL se eleva por las zonas de necrosis y disminuye al controlarse o remitir la tumoración cuando el paciente está en tratamiento oncológico, por lo que la finalidad de este estudio fue determinar en los pacientes con retinoblastoma si existía alguna relación entre los niveles de esta enzima con la extensión de la tumoración y control de la patología o su remisión.

V. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Fue conocer los niveles de DHL en suero en pacientes con retinoblastoma intraocular diagnosticados en el CMN La Raza previo a enucleación, durante tratamiento y posterior a terminar tratamiento oncológico.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a. Cuantificar los niveles de DHL en suero a su ingreso y con diagnóstico clínico de retinoblastoma
- b. Analizar la relación de los niveles de DHL en suero y la afectación intraocular de retinoblastoma de acuerdo al reporte descrito por patología.

- c. Evaluar el nivel de DHL cuando el paciente se encuentre entre la segunda y la cuarta sesión de quimioterapia.
- d. Evaluar posterior a último tratamiento oncológico los niveles de DHL en suero.

VI. HIPÓTESIS

Por ser un estudio descriptivo y que en la literatura no hay reportes que se determine la relación de los niveles de DHL con la extensión y evolución del retinoblastoma se estudiarán todos los casos con diagnóstico de retinoblastoma y que cumplan con los criterios de inclusión para el estudio.

VII. DISEÑO DEL ESTUDIO

Tipo de estudio: Descriptivo, observacional, retrospectivo y comparativo.

VIII. UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes atendidos en el servicio de Oftalmología Pediátrica que se les diagnosticó retinoblastoma y fueron tratados en esta unidad durante el periodo comprendido de enero de 2007 a Enero de 2012

IX. CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes de ambos sexos con diagnóstico de retinoblastoma que fueron enucleados y recibieron tratamiento oncológico en esta unidad.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Expedientes de pacientes que no contaron con determinación de DHL previo a enucleación, durante y post tratamiento oncológico.
- Pacientes que tuvieron una enfermedad hematológica, hepática o cualquier otro tipo de cáncer al momento de diagnóstico de retinoblastoma que pudieron haber alterado los niveles de DHL.
- Pacientes que no completaron tratamiento oncológico.

X. VARIABLES

1. Edad al momento del diagnóstico de retinoblastoma

Definición conceptual: tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.

Definición operacional: La condición referida en el expediente en meses

Categorías: 1,2, 3,4, 5,6, 7,8 ,9, 10,11, 12, 13, 14, 15, 16 ,17, 18, 19 20, 21, 22, 23 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 o más.

Escala: cuantitativa ordinal

2. Sexo:

Definición conceptual: proceso de combinación y mezcla de rasgos genéticos que dan por resultado la especialización de los organismos en variedades femenina y masculina.

Definición operacional: la condición referida en el expediente según hombre o mujer.

Categorías:

Mujer

Hombre

Escala: cualitativa nominal

3. Ojo afectado

Definición conceptual:

Definición operacional: lo reportado en el expediente de acuerdo al ojo afectado.

Categorías:

Ojo derecho

Ojo izquierdo.

Escala: nominal cualitativa

4. Nivel de DHL en suero previo a tratamiento

Definición conceptual: La deshidrogenasa láctica es una enzima intracelular presente en todas las células que utilizan glucosa como sustrato y cataliza la reacción del lactato a piruvato. Las células tumorales en general poseen membranas celulares permeables y el líquido extracelular en varios tumores presenta niveles elevados de deshidrogenasa láctica.

Definición operacional: se anotarán los valores referidos en el reporte del laboratorio antes de ser enucleados y que se encuentre en el expediente clínico de acuerdo a las siguientes categorías:

- a. 0 – 100 UI/ L
- b. 101 – 300 UI/L
- c. 251 – 300 UI/L
- d. 301 – 350 UI/L
- e. 351 – 400 UI/L
- f. 401 – 500 UI/L
- g. 501 -600 UI/L
- h. 601 o mas

Escala: cuantitativa ordinal

5. Resultado anatomopatológico de la pieza quirúrgica con diagnóstico de retinoblastoma

Definición conceptual: la anatomía patológica es la rama de la medicina que se ocupa del estudio por medio de técnicas morfológicas, de las causas, desarrollo y consecuencias de las enfermedades. El fin último es el diagnóstico correcto de biopsias, piezas quirúrgicas, citologías y autopsias.

Definición operacional: Se anotara de acuerdo al reporte anatomopatológico de la pieza quirúrgica (globo ocular) contenido en el expediente clínico de acuerdo a las siguientes categorías utilizando la clasificación de Howarth – Prats.

Categorías:

- a. Infiltración a coroides (es la infiltración del tumor a la coroides que es una capa compuesta por vasos sanguíneos y tejido conectivo que se encuentra entre la retina y la esclera)
- b. Infiltración a cámara vítrea (es la infiltración del tumor a la cámara vítrea que es el espacio comprendido entre la superficie interna de la retina y la cara posterior del cristalino y esta ocupado por el humor vítreo)
- c. Infiltración a cámara anterior (es la infiltración del tumor a la cámara anterior del ojo, limitada por delante por la córnea y por detrás por el iris y el cristalino, este espacio se encuentra ocupado por el humor acuoso)
- d. Infiltración a Esclera (es la infiltración del tumor a la esclera que es la capa más externa del globo ocular compuesta por abundantes fibras de colágeno)
- e. Infiltración a nervio óptico (es la infiltración del tumor al nervio óptico, segundo nervio craneal originado en la capa de células ganglionares)

Escala: cualitativa nominal

6. Nivel de DHL en suero durante tratamiento oncológico recibido por retinoblastoma

Definición Conceptual: enzima intracelular que cataliza la reacción del lactato a pirúvico, niveles normales descritos en anexo.

Definición, operacional: se anotarán el valor referido por el laboratorio reportado e el expediente clínico, cuando el paciente se encuentre entre su segunda y cuarta sesión de quimioterapia.

- a. 0 – 100 UI/ L
- b. 101 – 300 UI/L
- c. 251 – 300 UI/L
- d. 301 – 350 UI/L
- e. 351 – 400 UI/L
- f. 401 – 500 UI/L

g. 501 -600 UI/L

h. 601 o mas

Escala: cuantitativa ordinal

7. Nivel de DHL en suero posterior a ultimo tratamiento oncológico recibido por retinoblastoma

Definición Conceptual: enzima intracelular que cataliza la reacción del lactato a pirúvico, niveles normales descritos en anexo.

Definición operacional: se anotará el último valor referido por el laboratorio en el expediente clínico, cuando el paciente haya terminado tratamiento oncológico y se encuentre en el primer mes en fase en vigilancia de acuerdo a las siguientes categorías :

a. 0 – 100 UI/ L

b. 101 – 300 UI/L

c. 251 – 300 UI/L

d. 301 – 350 UI/L

e. 351 – 400 UI/L

f. 401 – 500 UI/L

g. 501 -600 UI/L

h. 601 o mas

Escala: cuantitativa ordinal

8. Comparación de los niveles de DHL en suero pre, durante y pos tratamiento de retinoblastoma

Definición conceptual: enzima intracelular que cataliza la reacción del lactato a piruvato.

Definición operacional: se realizara la comparación de los niveles de DHL reportados previo a realizar enucleación y posterior a recibir tratamiento oncológico y que haya iniciado el primer mes de vigilancia, para integrarlos en las siguientes categorías.

a. Sin cambios: Cuando el nivel de DHL en suero reportado en el expediente no disminuyo o se reporten igual al ser enucleados, durante y al terminar tratamiento oncológico.

- b. Disminución de niveles de DHL: Cuando los niveles de DHL en suero reportados en el expediente sean menor al término de tratamiento oncológico, en comparación al primer reporte de DHL previo a ser enucleados.
- c. Aumento del nivel de DHL: Cuando los niveles de DHL en suero reportados en el expediente sean mayores al concluir el tratamiento oncológico, en comparación al primer reporte de DHL previo a ser enucleados o durante el tratamiento oncológico.

Escala: Nominal cualitativa

XI. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se envió el protocolo a revisión por comité de investigación, para su aprobación, éste fue aceptado y se procedió a realizar la búsqueda de expedientes de pacientes con diagnóstico de retinoblastoma a los cuales se les practicó enucleación en esta unidad, y que recibieron y completaron tratamiento oncológico, que contaban con reporte anatomopatológico y con nota medica que especificó el inicio de vigilancia médica, y que tuvieran reportados los niveles de DHL previo a enucleación, entre la segunda y cuarta sesión de quimioterapia y posterior al primer mes que haya iniciado vigilancia médica. Una vez localizados los expedientes se obtuvieron los datos de la variables a estudiar y serán registrados en la hoja de recolección de datos, se realizó el reporte por medio de gráficas y tablas, y posteriormente se realizó el análisis y conclusión de los resultados obtenidos.

XII. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Por ser un estudio descriptivo y observacional, se incluyeron todos los pacientes que fueron diagnosticados con retinoblastoma entre enero de 2007 y enero 2012, se estudiaron 27 pacientes un total de 30 ojos.

XIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó el análisis de los resultados obtenidos por medio de frecuencia y porcentaje para las variables nominales y para las variables cuantitativas con desviación estándar y media.

XIV. ASPECTOS Y CONSIDERACIONES ÉTICAS

Por ser un estudio observacional, retrospectivo, los datos obtenidos se tomaron de expedientes clínicos los cuales fueron manejados con confidencialidad y solo fueron utilizados los datos para fines de la investigación.

XV. RECURSOS

En la unidad médica se cuenta con los expedientes clínicos y normalmente se mantienen estos pacientes en vigilancia durante 5 años posterior a haber concluido tratamiento oncológico, por lo que se contaba aún con los expedientes clínicos. Además el servicio cuenta con un registro de los pacientes que ingresaron con sospecha de retinoblastoma y con el equipo y material didáctico que fue proporcionado por los participantes en el estudio, el cual no requirió de otros recursos.

XVI. FACTIBILIDAD

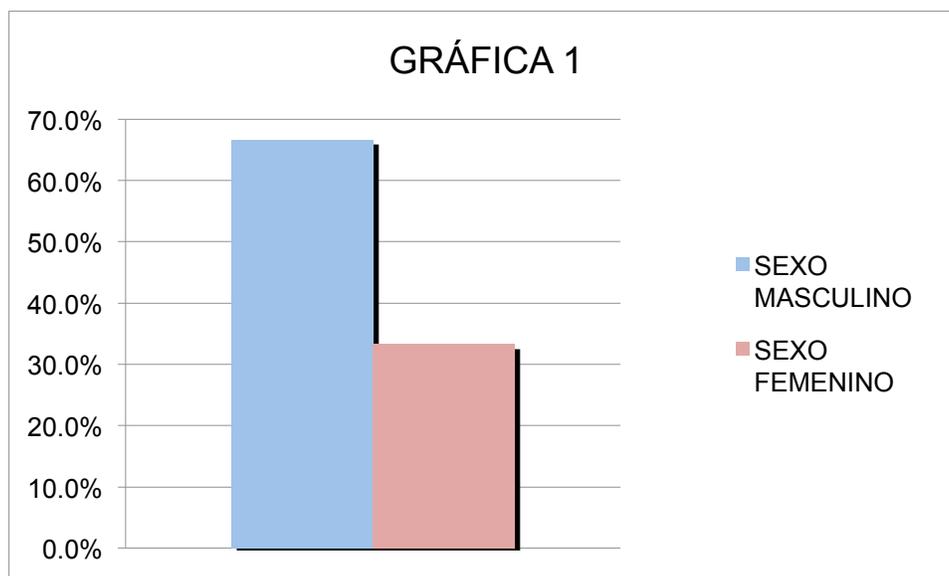
Fue factible realizar el estudio ya que se contó con los expedientes médicos y no implicó un costo para el paciente o la unidad.

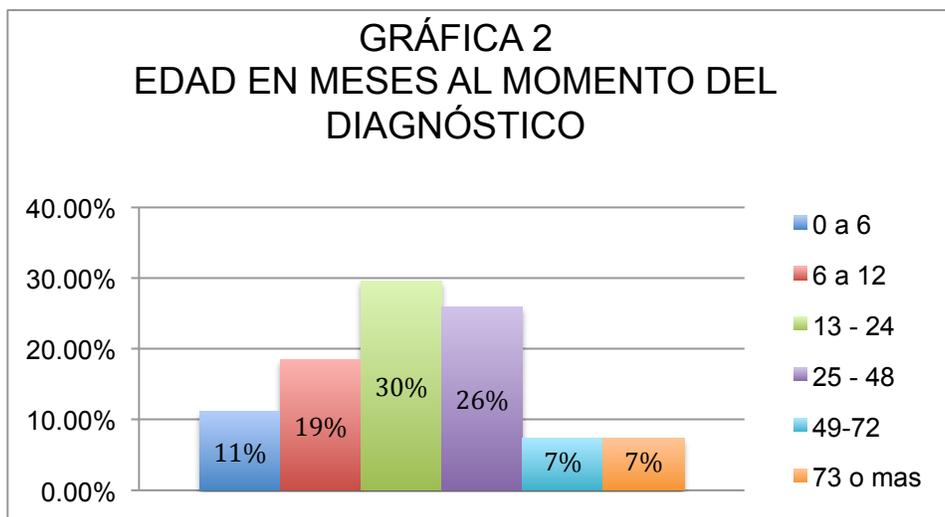
XVII. RESULTADOS

Consultamos los expedientes de los pacientes atendidos en el servicio de oftalmología pediátrica a quienes se les diagnosticó retinoblastoma y fueron tratados en esta unidad durante el periodo comprendido entre enero de 2007 y enero de 2012. Se incluyeron en el estudio pacientes de ambos sexos con diagnóstico de retinoblastoma que fueron enucleados y recibieron tratamiento oncológico en esta unidad. Se excluyeron los expedientes de pacientes que no contaran con determinación de DHL previo a enucleación, durante y post tratamiento oncológico o pacientes que tuvieran una enfermedad hematológica, hepática o cualquier otro tipo de cáncer al momento de diagnóstico de retinoblastoma.

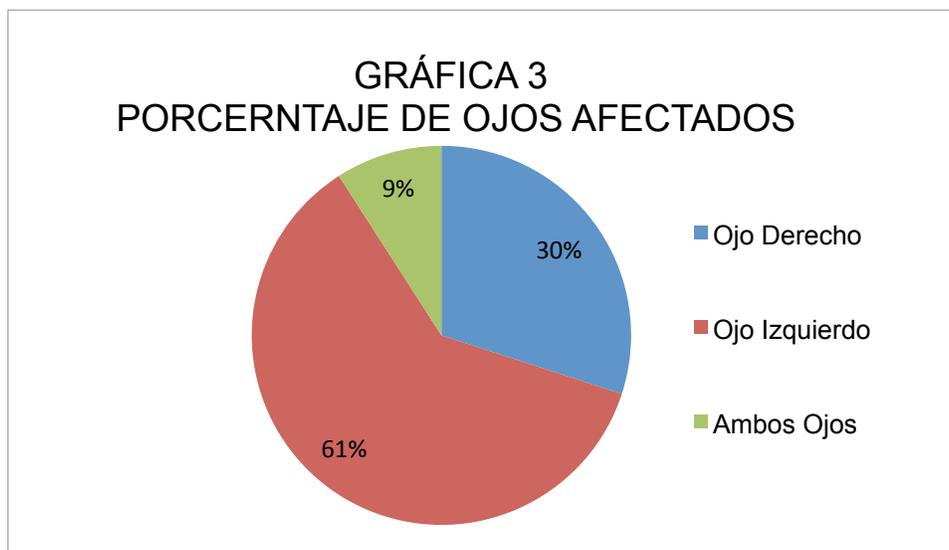
La muestra fue un total de 27 pacientes y 30 ojos en total, 18 masculinos y 9 del sexo femenino.

De acuerdo a los resultados encontrados se observó que de todos los pacientes con retinoblastoma el 66.67% fueron del sexo masculino y el 33.33% femenino (Gráfica 1). Se observó que el 29.63% de los pacientes se diagnosticó entre los 13 y 24 meses de edad, con una media de 28.7 meses de edad al momento del diagnóstico (Gráfica 2).



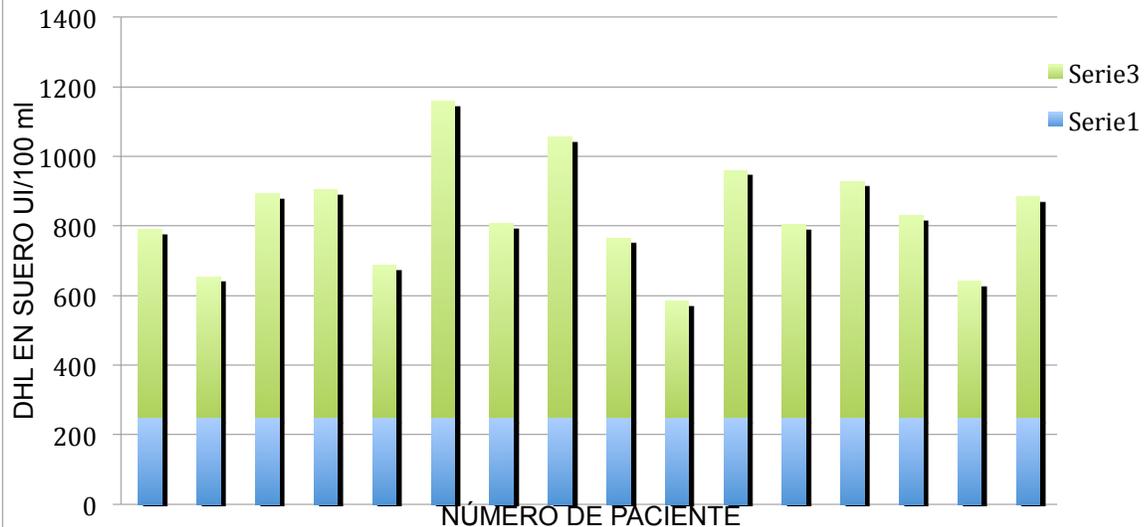


Se observó que de los pacientes estudiados el 57% tuvo afección del ojo izquierdo, 33% afectación de ojo derecho y 10% presentó afectación bilateral (Gráfico 3).



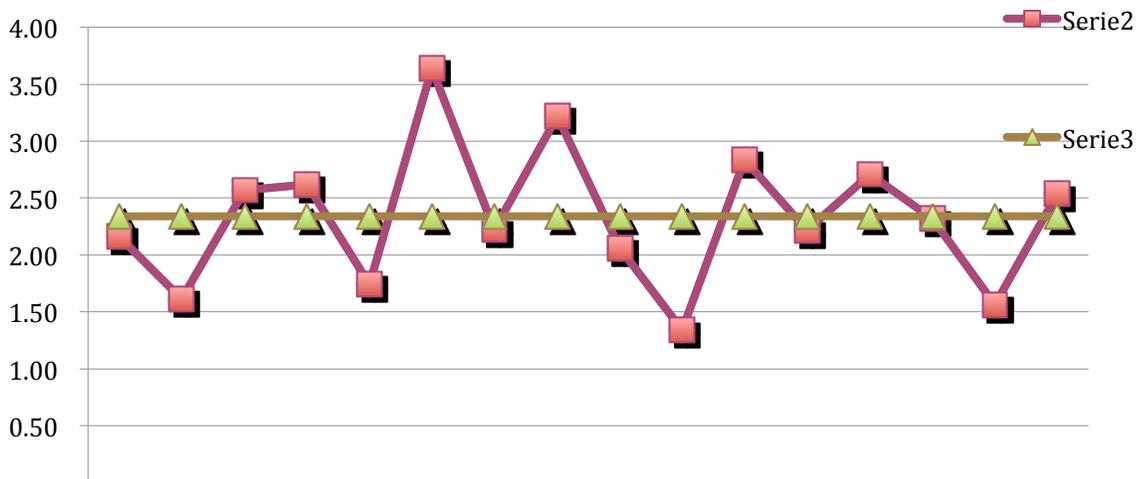
Al momento del diagnóstico a todos los pacientes se les tomó nivel de DHL en suero. En promedio los pacientes presentaron un aumento de 4.98 veces lo normal de DHL sérica al momento del diagnóstico. Los rangos de DHL en suero fueron de 263 UI/100ml hasta 1810 UI/100ml. Los pacientes menores de 24 meses tuvieron una elevación de la DHL en suero promedio de 2.34 veces lo normal (Gráficas 4 y 5).

GRÁFICA 4
AUMENTO DE DHL SÉRICA EN MENORES DE 24
MESES
RESPECTO AL VALOR NORMAL



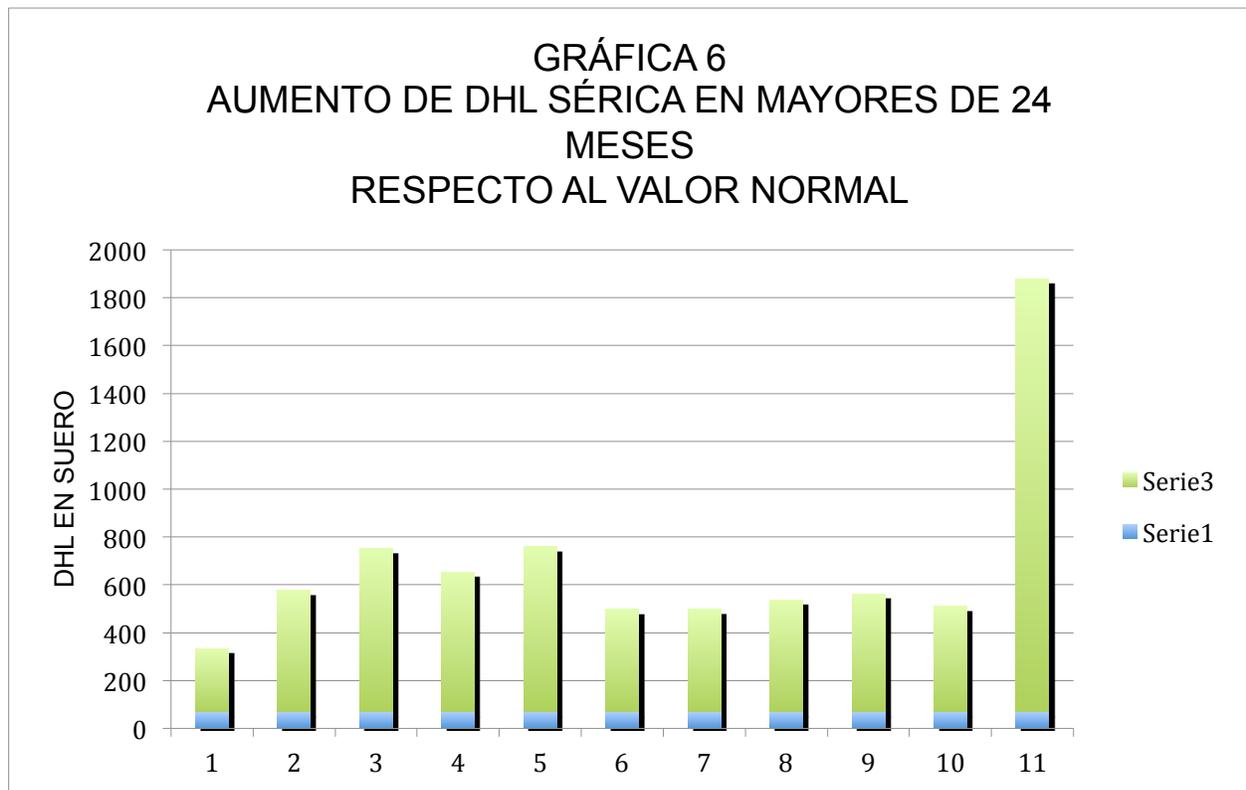
Serie 1: muestra el valor normal de DHL para la edad expresado en UI/100 ml
 Serie 3: muestra la DHL sérica de cada paciente menor de 24 meses al momento del diagnóstico

GRÁFICA 5
PROMEDIO DE AUMENTO DE DHL EN
MENORES DE 24 MESES



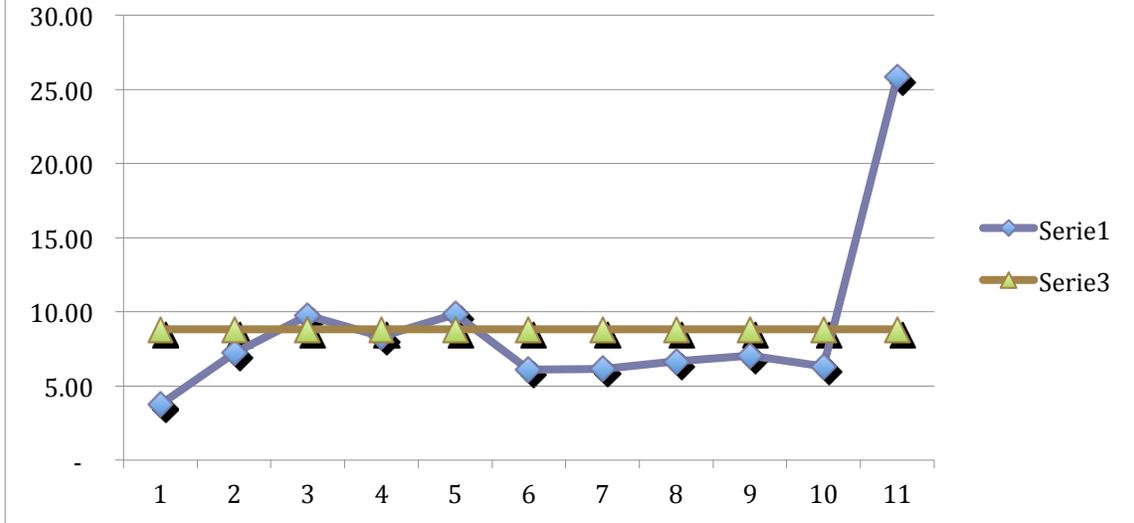
Serie 2: representa en puntos algebraicos el aumento de DHL en pacientes menores de 24 meses
 Serie 3: representa la línea promedio de aumento de DHL

En los pacientes mayores de 24 meses se encontró una elevación de DHL sérica de 8.82 veces el valor normal para su edad (Gráficas 6 y 7).



Serie 1: muestra el valor normal de DHL para la edad expresado en UI/100 ml
Serie 3: muestra la DHL sérica de cada paciente mayor de 24 meses al momento del diagnóstico

GRÁFICA 7
PROMEDIO DE AUMENTO DE DHL EN
MAYORES DE 24 MESES



Serie 1: representa en puntos algebraicos el aumento de DHL en pacientes mayores de 24 meses
Serie 3: representa la línea promedio de aumento de DHL

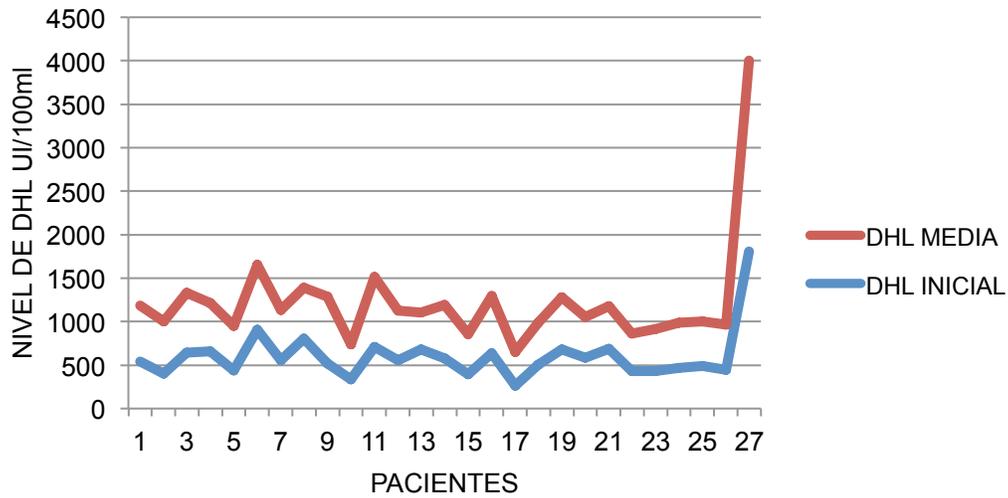
Los niveles de DHL sérica al momento del diagnóstico, entre la segunda y la cuarta sesión de quimioterapia y al final del tratamiento se encuentran en la tabla 1.

	EDAD DX	DHL INICIAL	DHL MEDIA *	DHL FINAL
1	2	540	645	466
2	3	404	594	503
3	3	642	690	540
4	7	655	556	580
5	8	436	515	427
6	8	909	743	779
7	12	556	578	423
8	12	805	587	457
9	16	515	772	454
10	18	335	401	886
11	19	710	802	485

12	20	554	575	545
13	20	678	426	501
14	21	580	615	447
15	22	391	464	555
16	24	634	659	421
17	26	263	386	254
18	26	506	483	495
19	27	682	595	430
20	36	584	470	477
21	36	689	487	489
22	48	428	432	396
23	48	429	486	408
24	49	467	523	454
25	60	492	513	215
26	84	442	524	468
27	120	1810	2191	
* Nivel de DHL sérica entre la segunda y la cuarta sesión de quimioterapia				

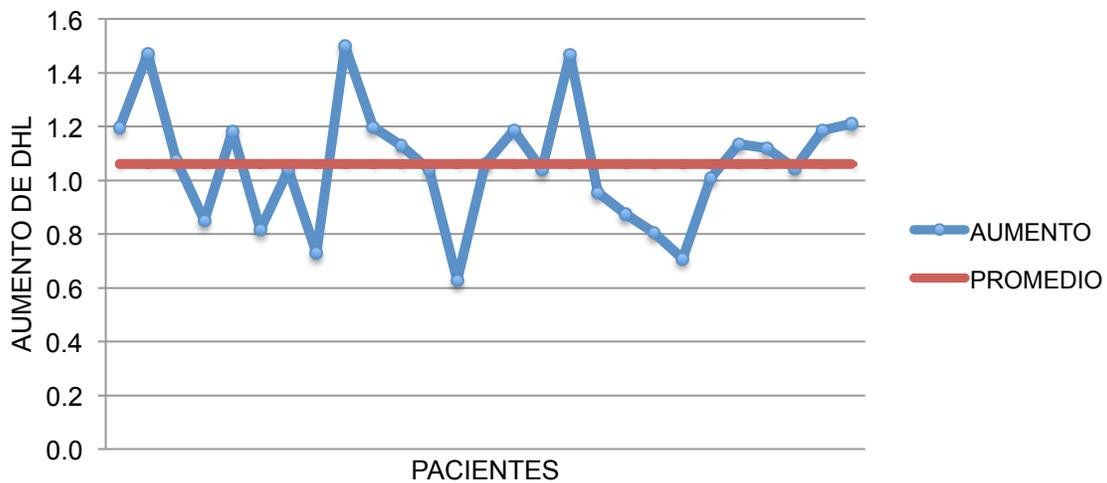
Durante el tratamiento entre la segunda y la cuarta sesión de quimioterapia se hicieron tomas de DHL sérica, encontrándose niveles promedio de DHL de 619 UI/100ml durante el tratamiento oncológico, por lo tanto hubo un aumento de la DHL sérica de 1.06 veces más respecto al valor inicial al momento del diagnóstico (gráficas 8 y 9).

**GRÁFICA 8
INCREMENTO DE DHL DURANTE EL
TRATAMIENTO**



La gráfica 8 compara la DHL sérica al inicio del tratamiento con la DHL sérica tomada entre la segunda y la cuarta sesión de quimioterapia.

**GRÁFICA 9
AUMENTO PROMEDIO DE DHL DURANTE
TRATAMIENTO**



La gráfica 9 reporta el aumento de la DHL cada paciente y el promedio de este aumento registrado entre la segunda y la cuarta sesión de quimioterapia.

De los 30 ojos estudiados se enuclearon 27 ojos y se envió la pieza obtenida a estudio anatómo- patológico. Los resultados del estudio histopatológico se encuentran reportados en la tabla 2. En el 44% de los pacientes el estudio histopatológico reportó infiltración a cámara vítrea, el 25% reportó infiltración a nervio óptico, el 22% reportó infiltración a coroides, el 7% reportó infiltración a cámara anterior, el 3% infiltración a esclera y no hubo ningún caso de infiltración a órbita (Gráfica 10).

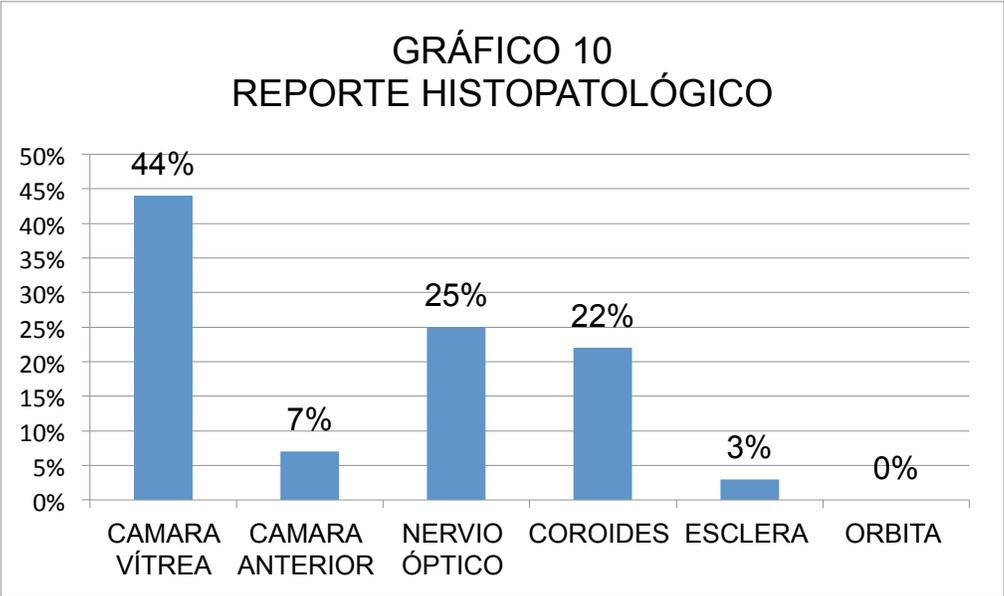
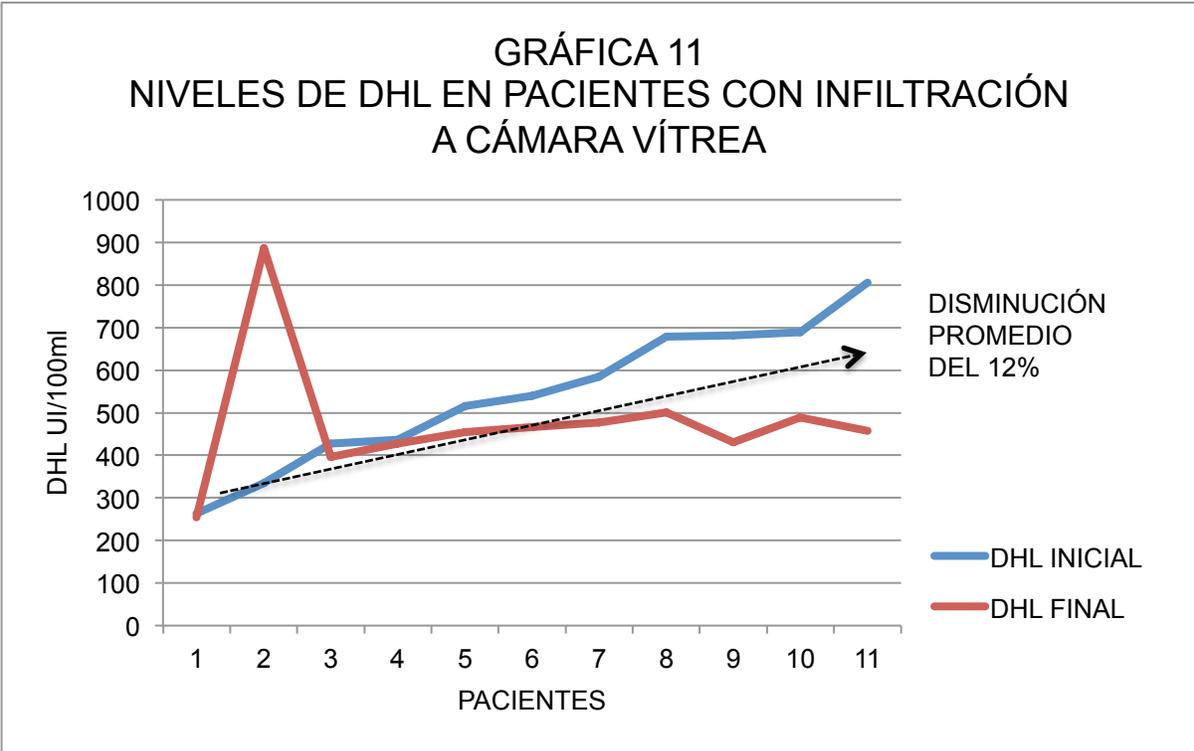


TABLA 2

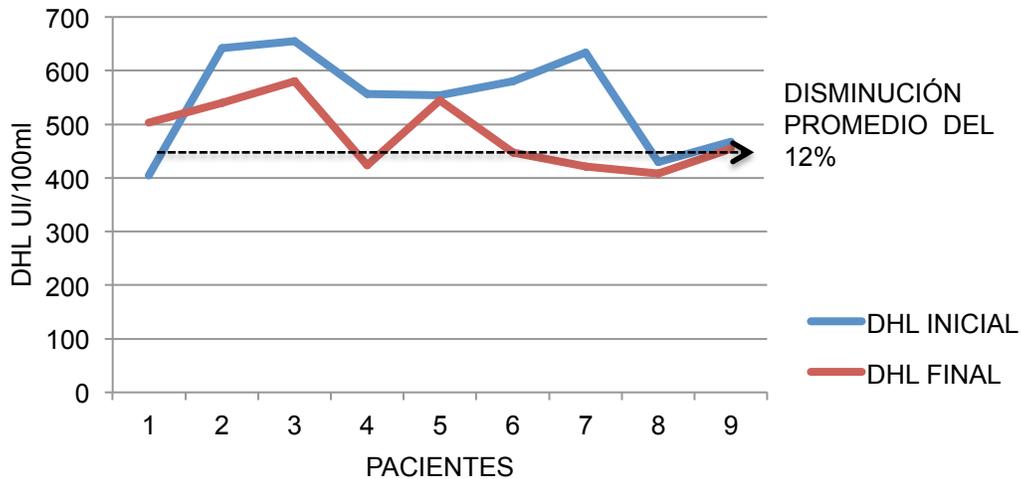
	INFILT. A COROIDES	INFILT. A CAMARA VÍTREA	INFILT. A CAMARA ANT.	INFILT. A ESCLERA	INFILT. A NO	INFILT. A ÓRBITA	REPORTE HISTOPATOLÓGICO
1		X					2
2							1
3							1
4							1
5	X						2
6					X		4
7							1
8		X					2
9		X					2
10		X					2
11	X				X		4, 5
12							1
13		X					2
14							1
15	X				X		4, 5
16							1
17		X					2
18					X		4
19		X					2
20		X					2
21		X					2
22		X					2
23							1
24							1
25	X	X	X		X		2,3,4,5
26	X	X	X	X	X		2,3,4,5,6
27	X				X		4,5
** 1= retina, 2= cámara vítrea, 3= cámara anterior, 4= nervio óptico, 5= coroides, 6= esclera, 7= órbita							

En los pacientes en los que se reportó infiltración a cámara vítrea se encontró una DHL promedio al momento del diagnóstico de 541.4UI/100ml y una DHL al finalizar el tratamiento oncológico de 476 UI/100 ml promedio. En este grupo de pacientes se observó una disminución promedio del 12% respecto del valor de DHL inicial (gráfica 11).



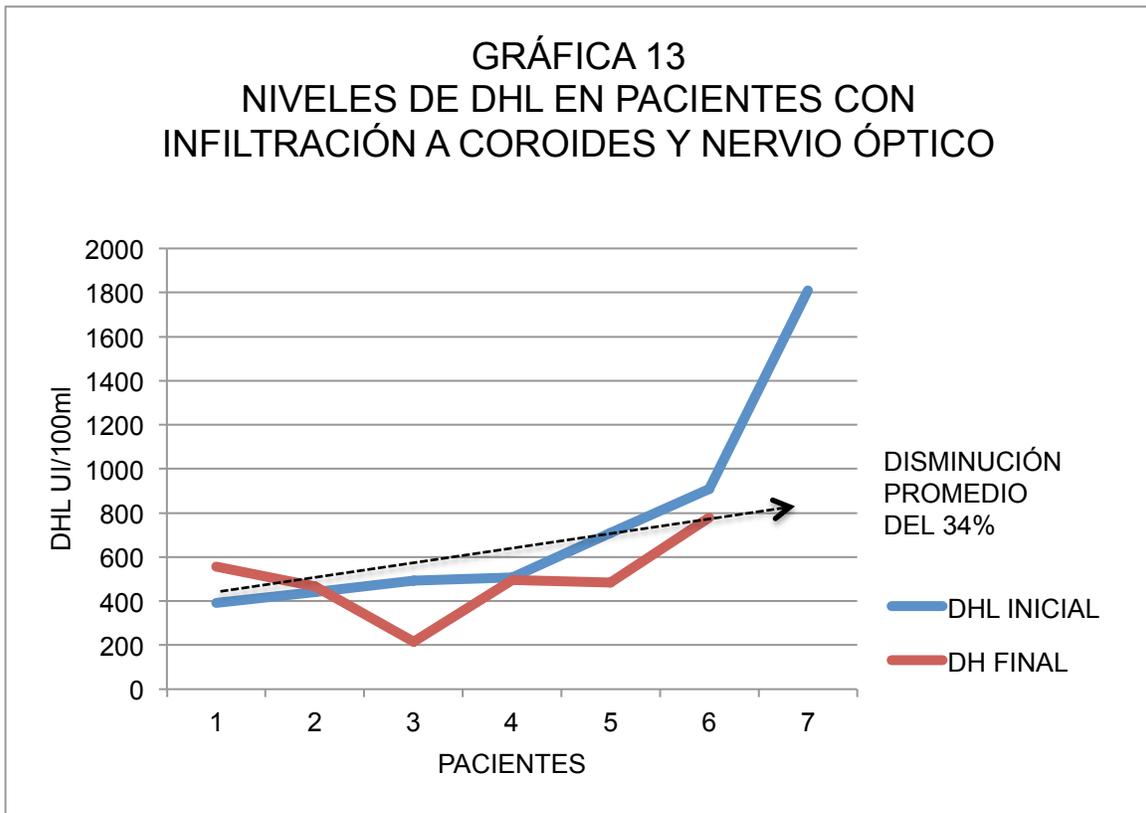
En el grupo de pacientes en los que el reporte histopatológico indicó que el tumor se encontraba confinado a la retina la DHL sérica al momento del diagnóstico fue en promedio de 546 UI/100ml y la DHL final fue de 480 UI/100ml por lo que en este grupo se encontró una disminución promedio del 12% respecto a la DHL inicial (gráfica 12).

GRÁFICA 12
NIVELES DE DHL EN PACIENTES CON
RETINOBLASTOMA CONFINADO EN RETINA



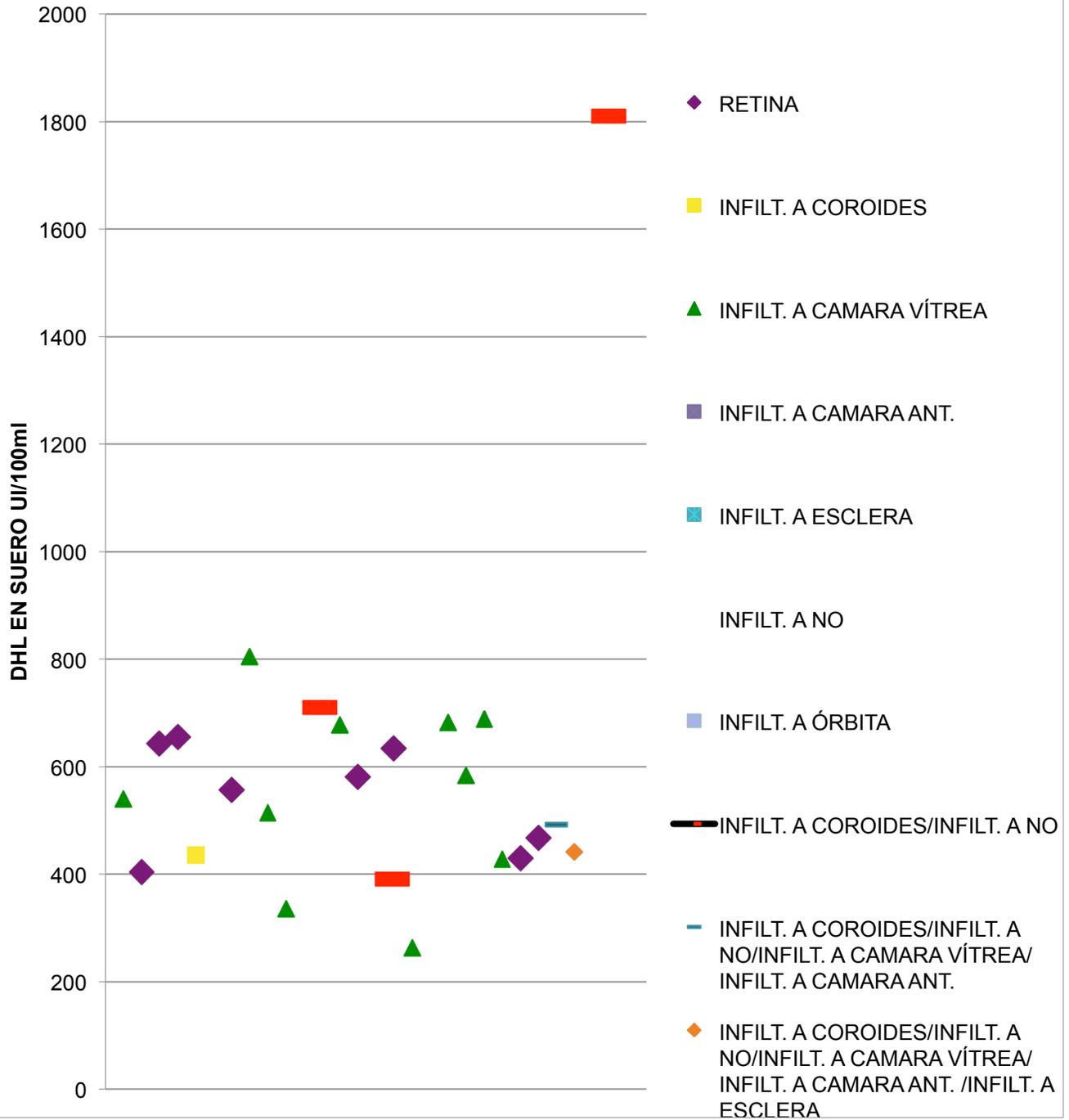
Se estudio el grupo de pacientes, en cuyo caso patología reportó infiltración a coroides y nervio óptico; en este grupo se encontró una DHL promedio al momento del diagnóstico de 751.4 UI/100ml y una DHL al final del tratamiento oncológico de 499.5 UI/100ml (gráfica 13), con una disminución promedio del 34% respecto a los niveles séricos de DHL inicial, siendo este grupo en el que se encontró una disminución de la DHL mayor.

GRÁFICA 13
 NIVELES DE DHL EN PACIENTES CON
 INFILTRACIÓN A COROIDES Y NERVIÓ ÓPTICO



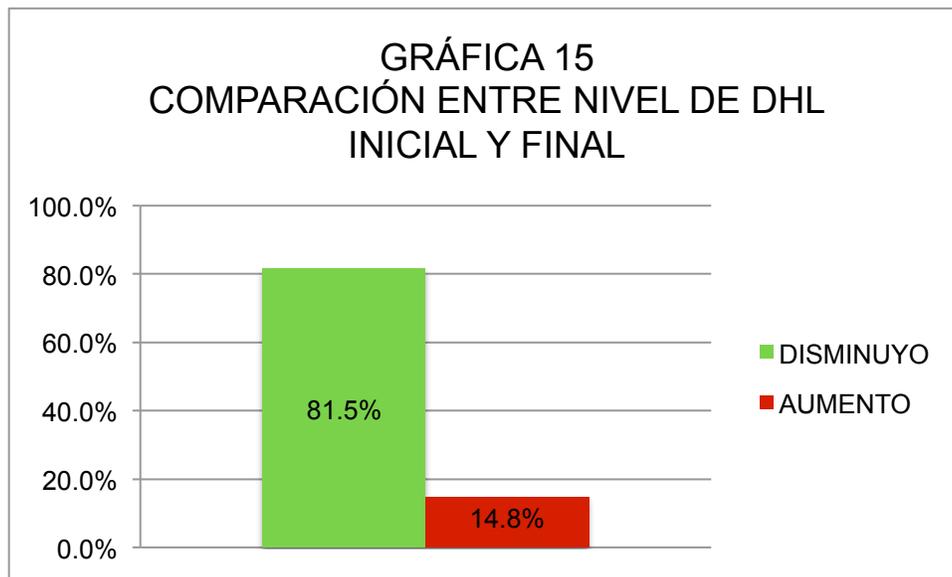
Hubo un caso de un paciente con retinoblastoma difuso con infiltración a cámara vítrea, cámara anterior, coroides, nervio óptico y esclera y otro caso de un paciente que presentaba infiltración a vítreo, cámara anterior, nervio óptico y coroides. No se encontró una relación que fuera estadísticamente significativa entre el grado de infiltración del tumor y los niveles de DHL sérica al momento del diagnóstico (Gráfica 14).

GRÁFICA 14
RELACIÓN ENTRE EL NIVEL DE DHL SÉRICA Y
EL RESULTADO HISTOPATOLÓGICO



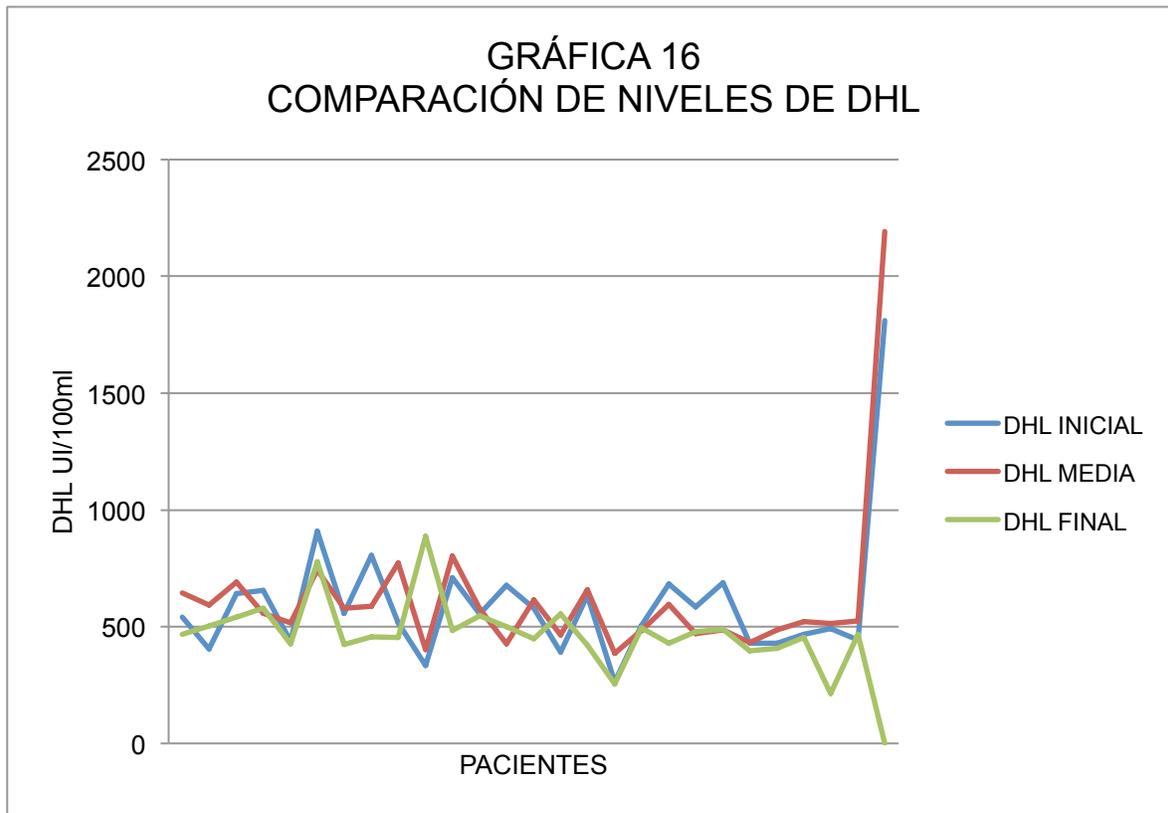
Gráfica de dispersión que representa la relación entre los niveles de DHL en suero al momento del diagnóstico y el reporte histopatológico de cada uno de ellos.

Se observó que al final de tratamiento con quimioterapia el 81.5% de los pacientes estudiados presentó una disminución de la DHL sérica, sin embargo en ningún caso ésta llegó a normalizarse. Sólo un 14.8% de la muestra presentó un aumento de la DHL en suero al final del tratamiento (gráfica 15), estos casos fueron un paciente con retinoblastoma difuso; otro paciente con retinoblastoma bilateral que aun se encuentra el salvamento ocular del segundo ojo y un tercer paciente el cual presentó reactivación en el segundo ojo al momento de realizar la toma de DHL sérica final.



En los pacientes en los que hubo disminución de la DHL al final de la quimioterapia se observó que esta fue en promedio del 15.3% respecto a la DHL inicial. En los pacientes que tuvieron aumento de DHL sérica, éste aumento fue en promedio 1.6 veces más que al momento del diagnóstico, o del 29% respecto a la DHL inicial.

La gráfica 16 representa la comparación entre los niveles de DHL sérica al momento del diagnóstico, durante el tratamiento oncológico y al final del mismo.



XVIII. DISCUSIÓN

Lo que se encuentra referido en la literatura universal es que el 60% de los retinoblastomas son unilaterales y que la edad promedio de diagnóstico es a los 2 años de edad y que no hay predilección por sexo¹ En nuestro estudio encontramos que el 90% de nuestros casos fueron unilaterales y solamente 10% bilateral. Similar a lo referido en la literatura universal la edad promedio de diagnóstico encontrada en el estudio fue de 28.7 meses y nosotros observamos una mayor afectación en el sexo masculino con un total de 66.7% y una afectación del sexo femenino del 33.3%.

Como se sabe son auxiliares en el diagnóstico de retinoblastoma enzimas como la deshidrogenasa láctica en humor acuoso y suero.²

P. L. R. Dias y sus colaboradores encontraron que la actividad de la DHL en suero de pacientes con patologías oculares no malignas variaba entre 150 y 470 UI/100 ml y que en los pacientes con retinoblastoma la actividad de la DHL sérica se encontró entre 280 y 480 UI/100

ml.⁷ En nuestro estudio encontramos que los pacientes con diagnóstico de retinoblastoma presentaban niveles de DHL sérica desde 263 hasta 1810 UI/100 mg con una DHL promedio de 598 UI/100 ml lo cual es un aumento de 5 veces el valor normal de la misma.

Aunque se sabe que en los casos de retinoblastoma la DHL es elevada al momento del diagnóstico y luego se normaliza,⁶ no hay reportes en la literatura de estudios que analicen al cuánto tiempo ocurre esta normalización de la DHL ni si ésta disminuye o aumenta durante el tratamiento con quimioterapia y al final del mismo. Nosotros observamos en nuestro estudio que el 67% de los pacientes presentó un aumento de la DHL sérica entre la segunda y la cuarta sesión de quimioterapia y posteriormente disminuyó al completar el tratamiento oncológico.

Encontramos también que la DHL en suero disminuyó en el 81.5% de los pacientes al final de la quimioterapia, esta disminución fue de 1.15 veces el valor al momento del diagnóstico sin llegar a normalizarse en ninguno de los casos estudiados; sólo un 14.8% presentó un aumento de la DHL y se trató de un caso de retinoblastoma difuso y dos casos de retinoblastoma bilateral.

En uno de los pacientes en el que hubo un aumento de la DHL en suero después de tratamiento el reporte histopatológico indicó que encontraron infiltración a coroides, nervio óptico, cámara vítrea, cámara anterior y esclera. En otro caso el reporte indicó sólo infiltración a coroides y nervio óptico. No se encontró una relación que fuera estadísticamente significativa entre el reporte histopatológico según el grado de infiltración y los niveles de DHL en suero.

XIX. CONCLUSIONES

La DHL sérica se encuentra aumentada en promedio 5 veces lo normal en pacientes con retinoblastoma. Durante el tratamiento con quimioterapia los niveles de DHL permanecen aumentados y disminuyen en el 81.5% de los casos al finalizar la quimioterapia sin llegar a normalizarse por completo.

En base a los hallazgos de este estudio parece lógico adoptar como medida de vigilancia la toma de DHL sérica aún después de la quimioterapia cada 4 o 6 meses en los pacientes que tuvieron diagnóstico de retinoblastoma. Así también con fines de descartar tumoración

intraocular y como auxiliar en el diagnóstico diferencial con enfermedad de Coats, retinopatía del prematuro, desprendimiento de retina, etc.

Hacen falta más estudios para determinar el tiempo en el cual se normaliza la DHL en suero en pacientes con diagnóstico de retinoblastoma quienes fueron sometidos a tratamiento con quimioterapia.

XX. ANEXOS

A. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD 2013	ENER O	FEBRER O	MARZ O Y ABRIL	MAY O	JUNI O	JULI O	AGOST O	SEPTIEMBR E
Revisión de bibliografía y recolección de información	X	X						
	X	X						
Elaboración de protocolo de investigación			X					
			X					
Envío y revisión de comité				X				
				x				
Reelaboració n de protocolo								
					x			
Captación de Y recolección de datos								
						x		
Análisis de datos obtenidos								
							x	
Elaboración de reporte								
								X

B. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre _____

Afiliación _____

Edad al momento de diagnóstico en meses _____

Sexo: Hombre _____ Mujer _____

1. Ojo afectado: OD: _____ OI: _____

2. Nivel de DHL en suero reportado UI/100 ml *

REPORTE DE NIVEL DE DHL EN SUERO	PREVIO A ENUCLEACION	ENTRE LA SEGUNDA Y LA CUARTA SESIÓN DE QUIMIOTERAPIA	POSTERIOR A TERMINAR TRATAMIENTO ONCOLOGICO Y DURANTE EL PRIMER MES DE VIGILANCIA
0 – 100 UI/ L			
101 – 300 UI/L			
251 – 300 UI/L			
301 – 350 UI/L			
351 – 400 UI/L			
401 – 500 UI/L			
501 -600 UI/L			
601 o más UI/L			

3. Resultado anatomopatológico de retinoblastoma *

Infiltración a coroides	
Infiltración a cámara vítrea	
Infiltración a cámara anterior	
Infiltración a Esclera	
Infiltración a nervio óptico	
Infiltración a órbita	

4. Comparación de los niveles de DHL en suero pre y pos tratamiento de retinoblastoma*

Sin cambios niveles de DHL	Disminución de niveles de DHL	Aumento de niveles de DHL

*. Anotar con una X en el cuadro correspondient

C. CLASIFICACIONES DE RETINOBLASTOMA

CLASIFICACIÓN REESE-ELLSWORTH

GRUPO 1: Muy favorable para observación A. Tumor solitario, menor de 4 diámetros de disco en o atrás del ecuador B. Múltiples tumores, no mayores de 4 diámetros de disco, todos en o atrás del ecuador
GRUPO 2: Favorable A. Tumor solitario, 4 a 10 diámetros de disco en o atrás del ecuador B. Múltiples tumores, 4 a 10 diámetros de disco atrás del ecuador.
GRUPO 3: Posible para mantener en vigilancia A. Cualquier lesión anterior al ecuador B. Tumor solitario, mayor de 10 diámetros de disco atrás del ecuador
GRUPO 4: Desfavorable para mantener en vigilancia A. Múltiples tumores, algunos mayores de 10 diámetros de disco B. Cualquier lesión que se extienda anterior a la ora serrata
GRUPO 5: Muy desfavorable para mantener en vigilancia A. Tumores masivos involucrando mas de la mitad de la retina B. Siembras vítreas

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL PARA RETINOBLASTOMA INTRAOCULAR

GRUPO A: Muy bajo riesgo Tumores intrarretinianos pequeños lejos de la foveola y el disco <ul style="list-style-type: none">• Todos los tumores son de 3 mm o menores en su diámetro mayor confinados a la retina• Todos los tumores se localizan a mas de 3 mm de la foveola y a 1.5 mm del disco óptico
GRUPO B: Bajo riesgo <ul style="list-style-type: none">• Todos los tumores confinados en la retina que no se encuentran dentro del grupo A• Cualquier tamaño de tumor y cualquier localización sin siembra vítrea o subretiniana
GRUPO C: Riesgo moderado Enfermedad local discreta con siembra vítrea o subretiniana mínima o focal <ul style="list-style-type: none">• Tumores discretos• Líquido subretiniano sin siembra macroscópica involucrando mas de un cuadrante de retina• Siembra subretiniana local a menos de 5 mm del tumor• Siembra vítrea focal fina cercana al tumor

GRUPO D: Alto riesgo

Enfermedad difusa con siembra vítrea o subretiniana significativa

- Tumor o tumores masivos o difusos
- Líquido subretiniano con desprendimiento de retina total
- Siembra subretiniana difusa, incluyendo placas subretinianas o nódulos
- Enfermedad vítrea masiva o difusa

GRUPO E: Muy alto riesgo

Presencia de uno o más de estos factores de mal pronóstico

- Tumor tocando el cristalino
- Glaucoma neo vascular
- Tumor anterior a vítreo anterior involucrando cuerpo ciliar o segmento anterior
- Retinoblastoma difuso infiltrativo
- Medios opacos por hemorragia
- Necrosis tumoral con celulitis orbitaria aséptica
- Phthisis bulbi

CLASIFICACIÓN HOWARTH – PRATS

A. Infiltración a coroides
B. Infiltración a cámara vítrea
C. Infiltración a cámara anterior
D. Infiltración a Esclera
E. Infiltración a nervio óptico
F. Infiltración a órbita

XXI. BIBLIOGRAFIA

- 1 Masood Naseripour, MD. Retinoblastoma survival disparity: The expanding horizon in developing countries. *Saudi Journal of Ophthalmology*. June 2012; Vol. 26 (2); 157-161
- 2 Isabelle Aerts, Livia Lumbroso-Le Rouic, Marion Gauthier-Villars, Hervé Brisse, François Doz and Laurence Desjardins. Retinoblastoma. *Journal List, Orphanet Journal of rare diseases*. 2006; 1:31.
- 3 E. Martínez, M. Marcos, M.A. Domínguez, F. Arias, E. Villafranca, M.T. Marcadores tumorales circulantes con valor pronóstico
- 4 David H. Abramson, M.D. Robert M. Ellsworth, M.D. Ancillary test for the diagnosis of Retinoblastoma; *Bull N.Y. Acad. Med*. March 1980; 56 (2): 221-231.
- 5 Rehürek J, Snopková J. Lactate dehydrogenase activity in the diagnosis of retinoblastoma. *Cesk Slov Oftalmol*. 1995; 51 (1): 14-8.
- 6 Duran, E. ; Núñez, N.; Páez, A.; Sánchez, E. Comportamiento de la deshidrogenasa láctica en niños con enfermedades neoplásicas. 2007; 16 (1): 28-42.
- 7 P. L. R. Dias, S. Senthe Shanmuganathan and M. Rajaratnam; Lactic dehydrogenase activity of aqueous humor in retinoblastoma; *British Journal of Ophthalmology*, 1971, 55, 130.
- 8 Jack Kabak and Paul E. Romano; Aqueous humour lactic dehydrogenase isoenzymes in retinoblastoma; Children's Memorial Hospital, and the Department of Ophthalmology, Northwestern University Medical School, Chicago, Illinois; *British Journal of Ophthalmology*, 1975, 59, 268.
- 9 Dayal Y, Goyal JL, Jaffery NF, Agarwal HC; Lactate dehydrogenase levels in aqueous humor and serum in retinoblastoma. *Jpn Journal of Ophthalmology*. 1985; 29 (4): 417-22.
- 10 A. Linn Murphree, Michael A. Samuel, J. William Harbour, Nancy C. Mansfield; Retinoblastoma, Chapter 22; Tumors of the Retina, Section 1. Stephen J. Ryan, Retina, Fifth Edition.
- 11 Reese AB, Ellsworth RM. The evaluation and current concepts of retinoblastoma therapy. *Trans Am Acad Ophthalmology*. 1963; 67:164-72.
- 12 Shields CL, Mashayekhi A, Au AK, et al. The international classification of retinoblastoma predicts chemoreduction success. *Ophthalmology* 2006; 113:2276-80.
- 13 M. Edward Wilson, Richard A. Saunders, Rupal H. Trivedi, *Pediatric Ophthalmology*, 2009 Springer-Verlag Berlin Heidelberg.