



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

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

“TITULO DE TESIS”

FACTORES PARA EL RESCATE DE OJO CON TERAPIA
INTRAOCULAR EN PACIENTES CON RETINOBLASTOMA EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA EN EL PERIODO
COMPENDIDO DE JUNIO 2010 – MAYO 2019

**TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:
PEDIATRIA.**

PRESENTA:

DRA. SANDRA EVANGELINA HERRERA RODRIGUEZ.

TUTOR:

DR. CARLOS ALEJANDRO LEAL LEAL.



CIUDAD DE MEXICO A 18 DE JULIO 2019.



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.

MARCO TEORICO.

ANTECEDENTES.

RETINOBLASTOMA

El retinoblastoma (Rb) es la neoplasia intraocular más común de la infancia, representando el 2.5 – 4% de todos los cánceres pediátricos. La incidencia de casos es de 2 a 5 por millón de niños. Dos terceras partes son diagnosticadas antes de los dos años de edad y el 95% antes de los cinco años. ¹ En México es un problema oncológico importante, representa 4.3% de los cánceres en niños, constituyendo la segunda neoplasia más común en menores de 1 año de edad y la tercera entre los 12 y 48 meses de vida. De acuerdo con la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud en México, podría representar la neoplasia sólida más frecuente después de los tumores del sistema nervioso central (SNC). Al comparar las tasas de incidencia internacionales, se demuestra que tanto la frecuencia como la incidencia es mayor en países en desarrollo. En México se realizó un estudio en donde se demuestra que la población más afectada se encuentra en el Sur del país con una incidencia aproximada de 21,8 por cada 1'000,000 niños al año. ²

El retinoblastoma tiene una supervivencia por arriba de 90% cuando se diagnostica antes de los dos años; si el diagnóstico se establece entre los 2 y 7 años es superior al 95%. La invasión tumoral y las metástasis representan las causas más comunes de mortalidad. ²

El principal evento genético que ocurre en el retinoblastoma es la inactivación de ambos alelos del gen RB1 en el locus 13q14 por translocaciones, deleciones, inserciones y crece de forma plana entre o sobre cualquiera de las mutaciones puntuales. Este es un oncogén recesivo que codifica una proteína nuclear de 110 kd con 928 aa, perteneciente a un punto de chequeo del ciclo celular. Se conocen dos formas desde el punto de vista genético. ³

- Hereditario: bilateral o multifocal que representa el 25% de todos los casos; se caracteriza por la presencia de mutaciones en las células germinales de las células del gen RB1 y puede ser heredado de un sobreviviente (aprox. 25%) o ser una mutación de novo (75%).¹
- No hereditario: unilateral o unifocal que es el 75% de los casos. 90% de las cuales son no hereditarias. Alrededor del 10% de los casos tienen mutación de la línea germinal aun en ausencia de antecedentes familiares; es necesario buscar pruebas genéticas para identificar si son transmisibles en la siguiente generación.¹

Aquellos pacientes con la transmisión hereditaria pueden sufrir retinoblastomas primarios adicionales en el mismo ojo o en el contralateral y además padecen otras neoplasias en una tasa de 1% que incluyen sarcoma osteogénico de cráneo y huesos largos, sarcomas de tejidos blandos, pinealoblastomas, melanomas cutáneos, enfermedad de Hodgkin, cáncer de pulmón y mama; que pueden ser los causantes de la muerte del paciente a largo plazo.

Estudios de México y Brasil han documentado una correlación inversa entre la incidencia de retinoblastoma y nivel socioeconómico, ya que se ha asociado con la pobreza y bajos niveles de educación de los padres. Se ha relacionado la disminución de la ingesta de verduras y frutas durante el embarazo, lo que resulta en una disminución de la ingesta de nutrientes como el ácido fólico y carotenoides, necesarios para la metilación y síntesis del ADN, así como para la formación de retina, por lo que se ha asociado con un mayor riesgo de retinoblastoma esporádico unilateral.¹

La mayoría de las mutaciones de la línea germinal en el retinoblastoma hereditario esporádico son de origen paterno; algunos estudios han sugerido una asociación entre la edad paterna y ocupación y la aparición de retinoblastoma hereditario esporádico.³

Se ha relación una asociación entre el retinoblastoma y el aumento en la exposición a la luz solar, contaminación del ambiente derivada de la combustión de gasolina y diesel o fertilización in vitro.

En un estudio de casos y controles de retinoblastoma esporádico, en pacientes con exposición a la radiación dispersa de las gónadas se asociaron con un mayor riesgo de retinoblastoma bilateral. ¹

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

En el retinoblastoma tiene dos formas clásicas de presentación; el dato clínico mas característico que orienta a pensar en esta patología es la leucocoria de reciente aparición, la cual puede estar presente hasta en un 60% de los casos. Esta se presenta debido a la ubicación del tumor en el polo posterior y debido al gran crecimiento genera este reflejo.

El estrabismo es el segundo signo de mayor presentación; se presenta por compromiso del tumor sobre la fóvea o macula, con la consecuente reducción de la agudeza visual. Sin embargo, se debe tener presente que existen otras patologías asociadas al estrabismo como defectos refractivos.

Otras formas de presentación atípica corresponden a los siguientes signos y síntomas: ojo rojo, doloroso con glaucoma; opacidad de la cornea; disminución de la agudeza visual; hemorragia vítrea; heterocromía. Existen condiciones inflamatorias como retinitis, uveítis, vitreitis y endoftalmitis. Estas formas de presentación inusuales se asocian con una enfermedad mas avanzada, con mal pronostico en la sobrevida y salvación ocular. ^{6,7}

DIAGNOSTICO.

El diagnostico temprano constituye uno de los pilares fundamentales que impacta en la sobrevida del paciente y salvamento del globo ocular. Como primera medida es importante realizar una historia clínica detallada con antecedentes familiares de retinoblastoma que oriente a pensar en la patología; en caso de haber antecedentes heredofamiliares positivos se debe realizar exploración oftalmoscópica bajo anestesia con oftalmoscopia indirecta en donde se valorara dimensiones de la cornea, longitud axial del ojo, presión intraocular segmento anterior, se realizaran fotografías de fondo de ojo e imágenes con ultrasonido al nacimiento y posterior cada 2 a 3 meses hasta los 48 meses de vida.

Pacientes sin antecedentes familiares positivos para retinoblastoma se deberá realizar por el medico de primer contacto exploración en busca del reflejo rojo al nacimiento y durante visitas posteriores.

Las imágenes son esenciales para determinar las características y la extensión de la lesión así como la presencia de metástasis. La fotografía de campo amplio digital RetCam 120 es útil para documentar tamaño, localización, clasificación y seguimiento de los casos.

La ultrasonografía tiene alta confiabilidad diagnóstica ya que detecta tumores menores a 2 milímetros. Los depósitos de calcio son focos de alta reflectividad detectados hasta en el 90% de los casos; este hallazgo sugiere diagnóstico de retinoblastoma. Sin embargo, su ausencia no descarta la enfermedad.

La tomografía computarizada permite delimitar la masa tumoral y es la prueba más sensible en la detección de calcificaciones (hasta en un 90%); Así mismo permite el estudio del nervio óptico, órbita y posible extensión intracraneal.

La Resonancia magnética permite identificar tumores menores a 1 milímetro. Es útil evaluando involucro en nervio óptico, para determinar extensión y presencia de metástasis a intracraneales.^{7,8,9.}

ESTADIFICACION.

En 1963 se creó la clasificación de Reese- Ellsworth (R-E) basado en el estadio del tumor intraocular y la probabilidad de salvamento ocular posterior al tratamiento con radioterapia; la clasificación determinaba cinco grupos (I-V) donde uno ubicaba pacientes de bajo riesgo y grupo V alto riesgo. ¹

CLASIFICACION DE REESE- ELSWORTH.

CLASIFICACION PRONOSTICA DE TUMORES INTRAOCULARES DE REESE- ELSWORTH
<p>GRUPO I. Conservación de la vista muy favorable.</p> <ul style="list-style-type: none">- A. Tumor solitario, más pequeño que 4 diámetros de disco (DD), localizado en o el ecuador atrás del mismo.- B. Tumores múltiples, ninguno mayor que 4 DD, todos localizados en el ecuador o atrás del mismo.
<p>GRUPO II. Conservación de la vista favorable.</p> <ul style="list-style-type: none">- A. Tumor solitario de 4 a 10 DD localizados en el ecuador o detrás del mismo.- B. Tumores múltiples de 4 a 10 DD localizados atrás del ecuador.
<p>GRUPO III. Posible conservación de la vista</p> <ul style="list-style-type: none">- A. Cualquier lesión localizada adelante del ecuador.- B. Tumor solitario mayor de 10 DD atrás del ecuador.
<p>GRUPO IV. Conservación de la vista desfavorable.</p> <ul style="list-style-type: none">- A. Tumores múltiples, algunos mayores de 10 DD.- B. Cualquier tumor que se disemina hasta la ora serrata.

GRUPO V. Conservacion de la vista muy desfavorable.

- A. Tumores masivos que afectan mas de la mitad de la retina.
- B. Diseminacion vítrea.

Sin embargo, la clasificacion R-E no establecia una clara relación de las siembras tumorales y no era buen predictor de éxito para pacientes en tratamiento con quimioterapia, entonces, se obligo a realizar un nuevo consenso donde se desarrollo una clasificación mas sencilla y a principios del siglo XXI nace la clasificación internacional de retinoblastoma. Esta se basa principalmente en la extension de siembras tumorales en espacio vitreo y rubretianiano; toma en cuenta tamaño del tumor, ubicación y extensión. Por esto se vuvle una herramienta útil para enfocar el tratamiento incial del paciente y la probabilidad de salvamento de globo ocular. ¹¹

CLASIFICACION INTERNACIONAL DEL RETINOBLASTOMA.

Grupo	Caracteristicas
A	Tumor pequeño: menor de 3 mm.
B	Tumor grande: mayor de 3 mm Tumor macular: menor o igual de 3 mm de la fóvea Tumor Yuxtapapilar: Localizacion Yuxtapapilar. Liquido Subretiniano: menor o igual de 3 mm del margen.
C	Siembras focales:
C1	Sienbra subretineal menor a 3 mm del tumor
C2	Siembre vítrea mayor a 3 mm del tumor
C3	Siembra subretineal y vítreas menor a 3 mm del tumor
D	Siembras difusas
D1	Siembras subretineal mayor a 3 mm del tumor.
D2	Siembras vítreas mayor de 3 mm del tumor

D3	Siembra subretineal y vítrea mayor de 3 mm 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 orbita, de la esclera, de la coroides, del nervio óptico, del espacio subretineal.

La clasificación internacional de retinoblastoma es la que se utiliza actualmente en el Instituto Nacional de Pediatría. Se debe tener en cuenta que esta clasificación no intenta predecir pronóstico de vida o desenlace visual. Su principal función es predecir la probabilidad de salvamento de globo ocular evitando la enucleación posterior al tratamiento quimioterapéutico.¹²

TRATAMIENTO.

Los primeros reportes se encuentran desde 1784-1844 donde el tratamiento inicial como en casi todas las enfermedades neoplásicas es la cirugía que comprendía exenteración o enucleación; entiéndase por exenteración como vaciamiento de toda la cavidad orbitaria que implica músculos y grasa.¹²

Posteriormente en el siglo XX las sesiones de radioterapia que tuvo gran auge en estos enfermos dado que el retinoblastoma es sumamente radiosensible. Sin embargo, como el gran porcentaje de estos pacientes son genopatas verdaderos y los efectos que produce tanto cosméticos como físicos sobre el cuerpo, la radioterapia tiende a estar en desuso al menos en los países desarrollados.^{14,15.}

La era de la quimioterapia en los años sesentas se inició recibiendo drogas como vincristina, adriamicina, ciclofosfamida o/y quimioterapia intratecal.¹⁴

En la década de los setentas el advenimiento del platino y sus derivados lanza como sobresaliente la sobrevida en el retinoblastoma siendo hoy la piedra angular del tratamiento en quimioterapia. ¹⁹

Los avances japoneses, son debido a que no pueden retirar los ojos de los enfermos, es por eso que Kaneko desde 1980 produce la aplicación de sondas intrarteriales transcarótidas con el manejo de una sonda de balón. ^{16,17.}

En el año 2004 David Aranson del Memorial Sloan-Kettering de New York, inicia la protocolización en el mundo occidental de la aplicación de agentes quimioterapéuticos a muy bajas dosis a través de una sonda que se aplica desde la arteria femoral directamente hasta la arteria oftálmica. Procedimiento llamado quimioterapia intraarterial.

Entre las drogas más importantes se encuentran entre las más importantes melfalan, carboplatino y topotecan. ¹⁸

Sin embargo, Kaneko desde los ochentas, inicio el tratamiento de rescate de quimioterapia intravitrea con los mismos agentes, haciendo énfasis en que la aplicación directa sobre el ojo con la posterior aplicación de crioterapia no provocaba diseminación a otras partes del ojo. ¹⁷

QUIMIOTERAPIA INTRAVITREA.

En la era actual del retinoblastoma, existen diversas alternativas para el tratamiento de siembras vítreas o subretinianas viables. Si bien la enucleación continua siendo el tratamiento estándar de esta patología, han surgido terapias conservadoras que han permitido rescatar un mayor número de ojos sin la necesidad de extirpación del órgano con preservación de la visión. ²⁵

Ha principio de los sesenta surge la quimioterapia intravítrea; sin embargo, por la preocupación de propagación del tumor a lo largo de la trayectoria de la aguja, no era un tratamiento ampliamente utilizado. Es por ello que, a partir de las investigaciones realizadas por Kaneko e Inomata cobró auge demostrando que la aplicación de agentes alquilantes derivados de mostazas nitrogenadas como el Melfalan a través de la cavidad vítrea era segura y eficaz. ²⁶

La quimioterapia intravítrea no es una modalidad de tratamiento primario, pero se usa como terapia de rescate en casos de siembras vítreas recurrentes y/o refractarias a tratamiento sistémico, enfermedad bilateral, ojo único, estadios avanzados (grupo V de la clasificación de Reese-Ellsworth o grupo D o E según la clasificación internacional de Retinoblastoma).

La inyección se administra a 3-3.5 mm de distancia del limbo. Posterior a la aplicación se gira el globo logrando una distribución uniforme del quimioterapéutico. Después de retirar la aguja, se aplica crioterapia de congelación y descongelación triple en la guía de la aguja con el fin de evitar la siembra de la misma. La inyección se puede repetir de 7-10 días hasta lograr una remisión completa. ^{24,25,26}

Melfalan es el agente de elección a dosis de 20-30 $\mu\text{g}/0.1$ ml. Otros agentes utilizados son el Topotecan, por tener una vida media más larga a una concentración de 8-20 $\mu\text{g}/0.04$ ml. Algunos autores han utilizado Melfalan combinado con Topotecan (40 μg en 0.04 mL/8-20 μg / 0.04 ml) encontrando una combinación segura y efectiva.

La técnica actualmente utilizada es la descrita por el Dr. Francis Munier. En primer lugar, se explora paciente bajo anestesia, se ubica una zona segura de entrada por pars plana libre de tumor, eligiendo meridiano a inyectar.^{26,27}

Se realiza paracentesis de cámara anterior extrayéndose hasta 0.15 ml de humor acuoso. Con una aguja 32 G de 13 milímetros, se introduce de manera perpendicular a 2.5-3.5 milímetros del limbo esclerocorneal en el meridiano opuesto a las siembras vítreas. Se inyecta la dosis de quimioterapéutico.

Antes de remover la aguja se aplica sobre ella el criostato realizando criocoagulación en el trayecto de la misma; una vez descongelado, se retira la aguja y se realizan dos aplicaciones adicionales de criocoagulación en el sitio de inyección.

Una vez aplicada la quimioterapia el ojo es cuidadosamente agitando con pinzas en todas las direcciones a los fines de lograr una buena distribución del quimioterapéutico en el vítreo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El retinoblastoma es la neoplasia de ojo mas común de la infancia, la cual representa el 2.5-4% de todos los canceres pediátricos; el tratamiento de esta neoplasia tiene un impacto significativo en la calidad de vida de los que la padecen, ya que suele ser una terapia radical, en la mayoría de los casos. En el Instituto Nacional de Pediatría (INP) centro nacional de concentración de tratamiento y rescate de pacientes con esta enfermedad se pretende identificar los factores de en pacientes con retinoblastoma que recibieron quimioterapia intravítrea para hacer rescate de ojo único u ojo en recaída del tratamiento sistémico. Se hará una revisión para valorar características de los pacientes que presentan recaída a pesar de tratamiento intraocular o ver cuáles son los factores que presentan estos pacientes que los llevan a fracaso en su tratamiento.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA (PREGUNTA DE INVESTIGACION).

¿Cuáles son los factores y/o características clínicas en pacientes con retinoblastoma tratados con terapia intraocular que presentan recaída o resistencia al tratamiento?

JUSTIFICACIÓN.

Los resultados de obtenidos serán de relevancia en el tratamiento para retinoblastoma, ya que a través de la identificación de factores que conllevan al fracaso en la quimioterapia intraocular se pretende estandarizar un protocolo para salvamento ocular con visión conservada y a disminuir los costos que esta enfermedad genera anualmente en México y al Instituto Nacional de Pediatría. Finalmente, este estudio es de relevancia ya que se llevará a cabo en población pediátrica Mexicana.

OBJETIVOS

Identificar los factores que presentan los pacientes con retinoblastoma para la identificación de aspectos que se presentan al fracaso de la terapia intraocular en pacientes del servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo junio 2010 octubre 2018.

A) OBJETIVO GENERAL.

Materiales y métodos

A continuación, se expone de manera detallada y clara la metodología a seguir para cumplir los objetivos de la investigación; la cual se compone de los siguientes apartados:

a) Clasificación de la investigación:

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo.

b) Universo de estudio:

Expedientes de pacientes con el diagnóstico de retinoblastoma y los factores de riesgo que presentar para fracaso en la terapia intraocular en oncología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría, desde el mes de Junio 2010, hasta el mes de Octubre 2018. Se incluirán pacientes en los cuales el dispositivo sea de corta duración, se haya instalado por el servicio de cirugía y que se encuentre dentro del periodo comprendido después de la aplicación de la campaña bacteriemia 0; los expedientes de paciente que se excluirán serán aquellos, que cuenten con el diagnóstico de infección asociada a catéter, los cuales tengan instalado un dispositivo de larga duración, percutáneo o cualquier otro dispositivo que no sea de corta duración y expedientes de pacientes en los cuales el dispositivo haya sido aplicado por otro servicio diferente a cirugía.

c) Explicación de selección de los sujetos que participaran en la investigación

d) Variables:

HIPOTESIS

La quimioterapia intravítrea es efectiva en estadios avanzados y en casos refractarios a tratamiento, es por ello que se usa en pacientes con enfermedad avanzada para rescate y salvamento de ojo único.

Las variables, que se incluirán en el estudio se enumeran a continuación:

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Medición de la Variable
Localización de la patología	Localización: Lugar en el que se localiza a alguien o algo. Anatómica: Pertenece o relativo a la anatomía.	Nominal	1= Unilateral 2= Bilateral
Estadio de la enfermedad	Estadio de la enfermedad en el que se encontraba el paciente, al momento de iniciar tratamiento con quimioterapia intravítrea.	Nominal	1. A 2. B 3. C
EDAD	Tiempo cronológico al momento de la	Intervalo	Años

	detección del padecimiento.		
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.	Nominal	1= Masculino 2= Femenino
Quimioterapia sistémica	Se evaluará si el paciente con retinoblastoma y candidato a quimioterapia intravítrea recibió quimioterapia sistémica previa.	Nominal	1. Si 2. No
Tipo de quimioterapéutico.	Tipo de quimioterapia sistémica recibida previo a tratamiento intravítreo	Nominal	1. Carboplatino 2. Ciclofosfamida 3. Otra.
Cuántas dosis	Se evaluará número de quimioterapias recibidas previo a tratamiento con quimioterapia intravítrea.	Nominal	
Indicación de QIV	Indicaciones de un paciente para ser candidato a recibir QIV.		

Fecha de Inicio	Fecha en que se inicio tratamiento con QIV.	Intervalo	
Fecha de ultima aplicación de QIV	Ultima fecha de aplicación de QIV.	Intervalo	
Estatus.	Estadio en el encontramos al paciente en el momento del estudio.	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. A 2. B 3. C 4. D
Enucleacion.	Pacientes con fallo a tratamiento con quimioterapia intravítrea o sistémica que requirieron de enucleación para preservar la vida.	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No.

MATERIAL Y METODOS.

Se realizó un estudio retrospectivo en el que se incluyeron a todos los ojos de pacientes con diagnóstico de retinoblastoma diagnosticado clínicamente, con localización uni o bilateral y que hayan recibido tratamiento con quimioterapia intravítrea en el periodo comprendido de primero de junio 2012 y primero de marzo de 2019.

Se revisaron los expedientes de 28 pacientes con retinoblastoma, encontrando solo 20 pacientes, de los cuales se incluyeron los siguientes datos: número de expediente, sexo, edad al diagnóstico, lateralidad, estadio del ojo por la clasificación internacional, fecha de la primer QIV, drogas utilizadas número de eventos de QIV, tratamiento sistémico previo, especificando esquema y número de ciclos y/o

radioterapia región administrada y dosis. Modalidades quirúrgicas realizadas previamente enucleación o salvamento del ojo, fecha de enucleación del ojo(s) estudio, duración de la función ocular con fechas de última consulta y estatus actual a la misma con énfasis en visión conservada, sin visión, vivo sin enfermedad activa, vivo con actividad tumoral, sobrevida de ojo afectado, estatus de la visión, estatus de la vida y metástasis.

Los criterios de inclusión en este estudio fueron pacientes con retinoblastoma en estadio avanzado, con siembras y/o recidivas vítreas, salvamento de ojo único, falla a tratamiento sistémico previo.

Los criterios de eliminación fueron pacientes con alteraciones oculares que impidieran la evaluación del fondo de ojo, glaucoma neovascular, compromiso de nervio óptico, coroides, esclera, orbita o enfermedad sistémica.

Criterios de exclusión aquellos pacientes con diagnóstico distinto a retinoblastoma, expedientes incompletos, pacientes que no hayan recibido quimioterapia intravítrea.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

De todos los expedientes que cumplen con los criterios de inclusión, que se encuentran entre los años junio 2010 y mayo 2019, se llevará a cabo un muestreo por conveniencia.

ANALISIS ESTADISTICO.

Tomando en cuenta las variables seleccionadas para el estudio mismas que fueron seleccionadas para cumplir con los objetivos, se elaborará una base de datos en el programa Excel, que posteriormente será exportada al Programa Estadístico que SPSS v21, con el cual se llevará a cabo el análisis según el tipo de variables, los resultados finales serán presentado en tablas, cuadros y gráficos.

RESULTADOS

En el periodo comprendido entre el primero de junio 2012 y primero de mayo 2019 se realizó en el Instituto Nacional de Pediatría tratamiento con QIV a 20 pacientes, con diagnóstico de Retinoblastoma, con un total de 21 ojos tratados.

Se encontraron diez pacientes del sexo femenino y diez del masculino, sin encontrar diferencia significativa con predilección en cuanto a género.

Con una edad media al diagnóstico de 12.5 meses (rango de 1-30 meses).

Tenían diagnóstico de retinoblastoma bilateral 17 pacientes y unilateral 3 pacientes, de los cuales 19 pacientes se encontraban para rescate de ojo único y uno solo con rescate de ambos ojos.

Todos los pacientes recibieron tratamiento sistémico 6 cursos previo en base protocolo nacional consistente en 3 cursos de Carboplatino, Ciclofosfamida, Etopósido, alternado con 3 cursos de Carboplatino más ciclofosfamida. Un paciente recibió 3 cursos de Ifosfamida, Ciclofosfamida y Etopósido (ICE).

La distribución por grupos de los ojos tratados según la CIRB fue: 1 ojos en estadio A (4.7%), 6 ojos en estadio B (28.5%), 7 ojos en estadio C (33.3%), 4 ojos en estadio D (19%), 3 ojos en estadio E (14.2%).

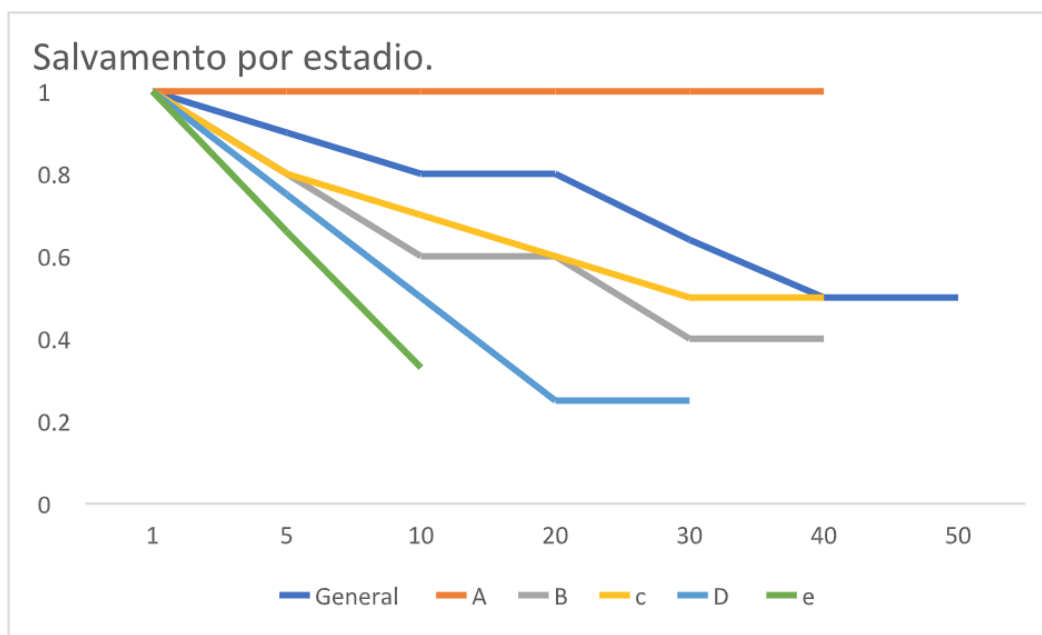
La tasa de rescate por estadio de ojo fue de uno de uno para grupo A, tres ojos para estadio B, tres ojos para estadio C, no se encontraron ojos rescatados en estadio D, sin embargo, se rescató un ojo en estadio E. Ver tabla No.

Se realizaron un total de 118 inyecciones intravítreas con Melfalan de 30 µg/0.1 ml., con promedio de 7.8 inyecciones por paciente, con un rango de 1 -10, media de 17 meses con mediana de 4. Se registro un rescate de ojo con un rango de éxito de 52 meses a 60 meses media de, en 20 pacientes de 21 ojos tratados de 1.6 años.

En total un paciente requirió tratamiento con radioterapia la cual fue administrada en órbita para salvamento de órgano, dado que fue imposible hacer quimioterapia intra arterial.

Ningún paciente tuvo progresión sistémica hasta el momento del corte.

Grafica 1.



Grafica 2.

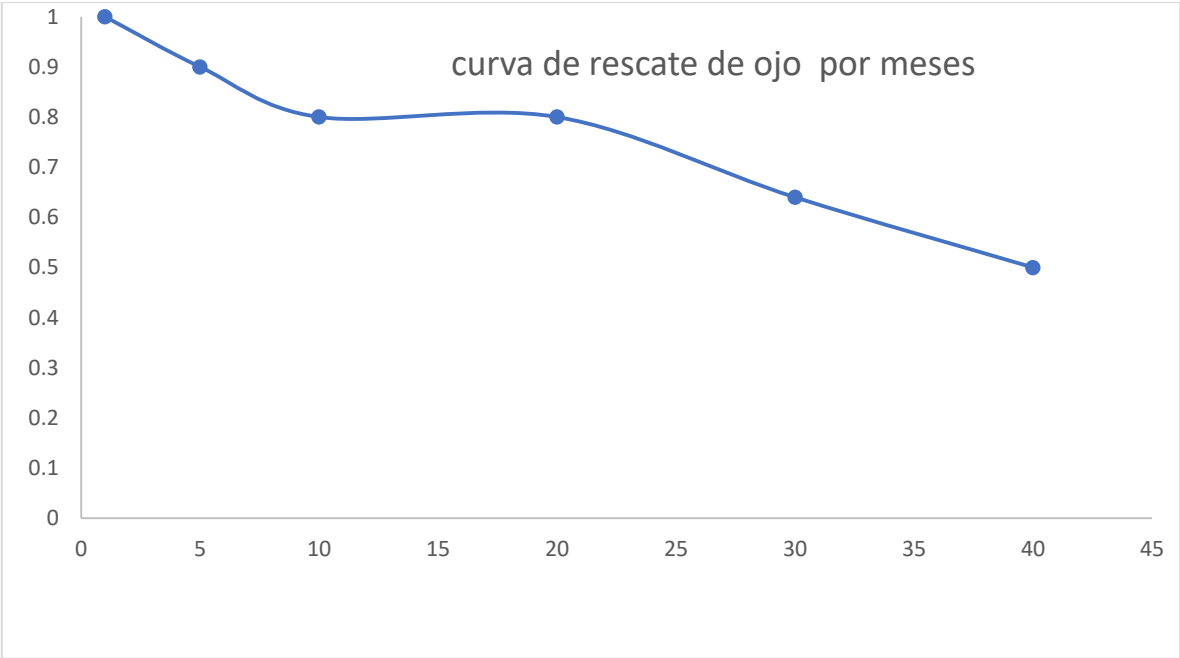
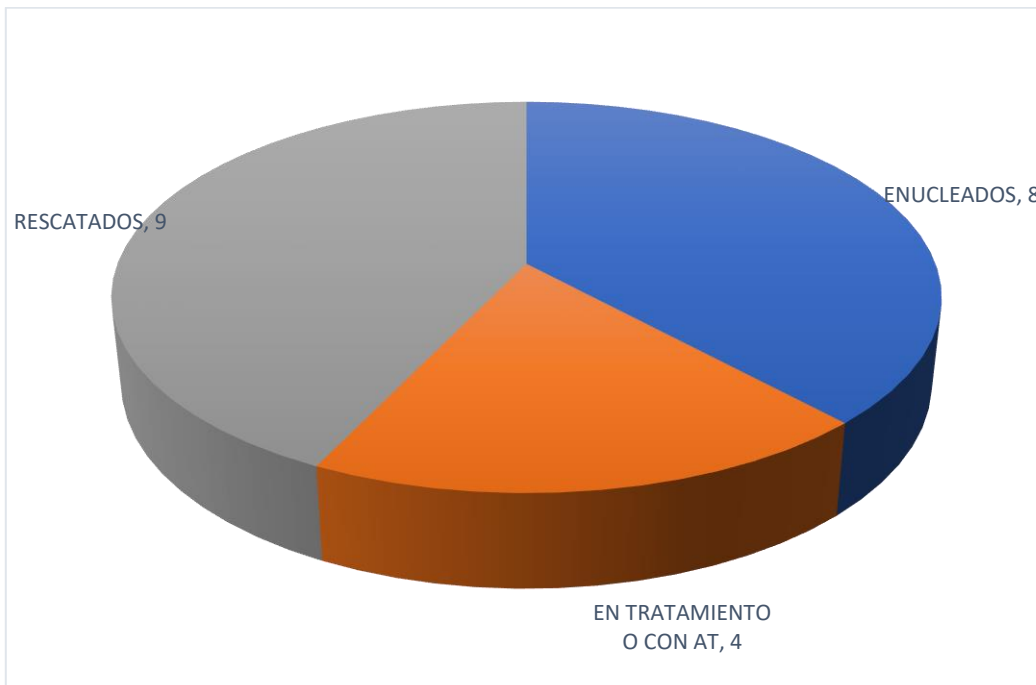


Tabla 1.

No. Casos	Estatus	Estadio	
8	Rescatados	A	1
		B	3
		C	3
		E	1
4	En Tx o con Actividad tumoral	B	2
		C	1
		D	1
9	Enucleados	B	1
		C	3
		D	3
		E	2

Imagen 1.



ANALISIS.

La quimioterapia intravítrea es una modalidad de segunda línea ampliamente utilizada para rescatar ojo u ojos afectados de retinoblastoma en los pacientes.

Los primeros reportes de la utilización de esta modalidad datan con Kaneko desde los ochentas, iniciando tratamiento de rescate con quimioterapia intravítrea, donde aplicaba de forma controversial una inyección con riesgo de diseminar la enfermedad a través del sitio de la punción de la aguja donde llevaba a cabo el procedimiento.

En los años siguientes se introduce la crioterapia para sellar terapéuticamente el trayecto de la aguja donde aplicaba quimioterapia. En la actualidad esta modalidad se lleva a cabo con la utilización simultánea de ultrasonido ocular, haciendo caer la aguja en el sitio deseado. La técnica actualmente utilizada es la descrita por el Francis Munier. En primer lugar, se explora paciente bajo anestesia, se ubica una zona segura de entrada por pars plana libre de tumor, eligiendo meridiano a inyectar.^{26,27}

En nuestra serie llevamos a cabo 118 aplicaciones en 21 ojos, la cual se comparó con la serie reportada por Francis Munier et al en donde reportaron un estudio con 23 pacientes tratados con retinoblastoma en donde se documentaron 13 pacientes con retinoblastoma bilateral y 10 con Rb unilateral. Se documentaron un total de 3 inyecciones por paciente, con una media de 4. Se reporto una tasa de éxito de 83% (con salvamento de 23/19). Tienes que desmenuzar los resultados por estadio de munier y saber que quimio previa tenían, todos nuestros casos fueron de pacientes con rescate , ninguno fue de novo.

De manera similar, Abramson et al realizaron un estudio de analizaban 14 ojos de 13 pacientes tratados con quimioterapia intravítrea a base de Melfalan. El 36% de los pacientes tenían retinoblastoma bilateral. La mayoría se encontraba en estadios avanzados (estadios D y E CIRB), recibieron un promedio de 4 inyecciones intravítreas. Se estimo un supervivencia ocular sin recurrencia a 6 meses de 92.9%.

Entre los agentes quimioterapéuticos que se pueden emplear, se encuentra Melfalán y Topotecan. Recientemente se ha empleado la combinación de ambos, encontrándola segura y eficaz. Ghassemi et al. Estudiaron el efecto de Topotecán intravítreo (8-20 ng en 0.04 ml de SS) combinado con Melfalán (40 ng en 0.04 ml de diluyente) en nueve ojos y descubrió que la combinación es segura y efectiva.¹⁸

Munier et al. Usaron Melfalán como el fármaco de elección en una dosis de 20 – 30 µg/0.1 ml, con inyecciones a 3-3.5 mm de limbo. En nuestro estudio se llevo a cabo la aplicación estándar de 30 µg/0.1 ml con resultados similares.

En cuanto a la edad, En nuestra serie de casos, se reportó que la edad al diagnóstico oscilaba entre 1 – 30 meses, con una media de 12 meses al momento del diagnóstico. Se revisó el análisis realizado por Leal y colaboradores, en donde se mencionan que el tiempo de evolución de los signos iniciales hasta el diagnóstico se presenta en un rango de 0 a 52 meses de dilación, con una media de 7.29 antes del diagnóstico. Tanto en el INP como en algunos países desarrollados, la enfermedad bilateral se diagnostica de forma más temprana, encontrando una media al diagnóstico de 20 meses.²¹

Todos los pacientes requirieron terapia de consolidación focal (pre o post QIV) como termoterapia, crioterapia o ambos.

Los eventos adversos reportados durante la aplicación de QIV como sangrado mínimo. Se revisaron los estudios reportados por Abramson y Munier en donde reportan quimiotoxicidad secundaria a la acumulación de Melfalan, sin embargo en nuestro estudio no se reportaron dichas complicaciones. Solo se reportó sangrado mínimo.

Se administro quimioterapia sistémica a los pacientes previo a tratamiento con QIV, a pesar de su pobre penetración a vitreo, se evidenció disminucion en la progresión sistémica.

CONCLUSION.

En este estudio se incluyeron pacientes con retinoblastoma y salvamento de ojo único en todos los estadios (CIRB A-E), todos ellos en recaída. Se observó una mejor respuesta a la quimioterapia intravítrea en los pacientes con estadios tempranos (A-C), constituyéndose como un procedimiento seguro, con baja tasa de complicaciones.

Se comprobó que los pacientes con Rb en estadio avanzado (CRIB D-E) son los pacientes mas frecuentemente encontrados en el INP, con pobre respuesta a QIV.

La QIV es una modalidad invasiva que permite salvamento ojo siempre y cuando se encuentren en estadio temprano de la enfermedad.

Hace falta un seguimiento a largo plazo para definir el riesgo y manejo de recidivas y segundas neoplasias, complicaciones tardías y una valoración adecuada de la agudeza visual para determinar el impacto de este tratamiento en pacientes con retinoblastoma.

I. REFERENCIAS

- 1.- Rodriguez C, Darren B, VanderVeen D. Retinoblastoma (2015). *Pediatr Clin N Am* 62 (2015) 201–223.
- 2.- Guia de practica clínica. Diagnostico y manejo de Retinoblastoma. IMSS 270-13.
- 3.- John Fredy Villamil Duarte, Lina María Quintero Pérez, Ronald Andrés Serrano Uribe, Ivonne Andrea Moreno Martínez. Cinical, diagnostic and therapeutic considerations in retinoblastoma. *Med Unab*. Marzo 2012 Vol. 14(3):180-187.
- 4.- Mendonza Pi, Hans E, Grossniklaus. *The biology of retinoblastoma*. Elsevier 2015 1173-1877.

- 5.- Sabado Alvarez C, Molecular biology of retinoblastoma. *Clin transl oncol.* 2008 Jul; 10(7): 389-94.
- 6.- Abramson DH, Beaverson K, Sangani P, Vora RA, Lee TC, Hochberg HIM, Kirsztrot J, Ranjithan M. Screening for retinoblastoma: presenting signs as prognosticators of patient and ocular survival. *Pediatrics.* 2003;112(6 Pt1): 1248-55
- 7.- Perez-Perez Fe, Arroyo Es, Ayon Ana. Características clínicas y tratamiento del retinoblastoma. *Revista mexicana oftalmología;* 2007; 81 (1) 21-24.
- 8.- Alvarado-Castillo B, Campos-Campos LE, Villavicencio-Torres A. Clinical and metastatic characteristics in retinoblastoma. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2009 Mar-Apr; 47 (2): 151-6.
- 9.- 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 (6): 1401-4.
- 10.- Shields CL, Shields JA. Basic understanding of current classification and management of retinoblastoma. Current prognostic factor for disease dissemination in *Opin Ophthalmol* 2006;17:228-34.
- 11.- Shields CL, Mashayekhi A, Au AK et al. The international Classification of Retinoblastoma predicts chemoreduction success. *Ophthalmology* 2006; 17: 228-34.
- 12.- Shields CL, Shields JA. Retinoblastoma management: advances in enucleation, intravenous chemoreduction and intra-arterial chemotherapy. *Current Opinion in Ophthalmology* 2010; 21:203-12.
- 13.- Shields CL, De Potter P, Himelstein BP, et al. Chemoreduction in the initial management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1330 – 8.
- 14.- Toma NM, Hungerford JL, Plowman PN, Kingston JE et al. External beam radiotherapy for retinoblastoma: II. *J Ophthalmology* 1995; 79: 112-7.

- 15.- Chantada GL, Qaddoumi I, Canturk S, et al. Strategies to manage retinoblastoma in developing countries. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56: 341-8.
- 16.- Abramson Da, Shields Ca, Munier Fr et als. Treatment of retinoblastoma in 2015. *Jama ophtalmology* 2015.
- 17.- Kaneko A, Suzuki S. Eye-preservation treatment of retinoblastima with vitreous seeding. *JPN J clin Oncology*. 2003 Dec;33(12):601-7.
- 18.- Shigenobu Suzuki, MD,1 Takashi Yamane, MD,2 Makoto Mohri, MD,3 Akihiro Kaneko, MD. Selective Ophthalmic Arterial Injection Therapy for Intraocular Retinoblastoma: The Long-Term Prognosis. *e American Academy of Ophthalmology*, 2011.
- 19.- Schaiquevich Paula, Armida W, Jasmine H. Francis, Chantada Guillermo. Ocular pharmacology of chemotherapy for retinoblastoma. *Retina, the journal of retinal and vitreous diseases*. 2017, vol. 37, No. 1.
- 20.- Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, Kim JW, Gobin YP. A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma initial results. *Ophthalmology* 2008;115:1398-404, 1404.e1. 10.
- 21.- Kaneko A, Suzuki S. Eye-preservation treatment of retinoblastoma with vitreous seeding. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33:601-7.
- 22.- Suzuki S, Kaneko A. Management of intraocular retinoblastoma and ocular prognosis. *Int J Clin Oncol* 2004;9:1-6. 12.
- 23.- Gobin YP, Dunkel IJ, Marr BP, Brodie SE, Abramson DH. Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma: Four-year experience. *Arch Ophthalmol* 2011;129:732-7.
- 24.- Chawla B, Singh R. Recent advances and challenges in the management of retinoblastoma. *Indian J Ophthalmol* 2017;65:133-9.
- 25.- Raksha Rao, Santosh G. Honovar. Retinoblastoma. *Indian J Pediatr (December 2017)* 84(12):937–944.

26.- FaribaGhassemi,MD;CarolL.Shields et al. combined intravitreal melphalan and topotecan for refractory or recurrent vitreous seeding from retinoblastoma. JAMA Ophthalmol.2014;132(7):936-941.

27-. Carlos A. Leal-Leal¹, Laura Asencio-López et al. globe salvage with intra-arterial topotecan-melphalan chemotherapy in children with a single eye. Rev Inves Clin. 2016;68:137-42

28.- Francis L Munier, Marie-Claire Gaillard. Intravitreal chemotherapy for vitreous disease in retinoblastoma revisited: from prohibition to conditional indications. . Br J Ophthalmol (2012) -301450.

29.- Scott E. Brodie, Francis L. Munier et al. Persistence of retinal function after intravitreal melphalan injection for retinoblastoma. Doc Ophthalmol (2013) 126:79–84.