



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL PRIVADO STARMÉDICA**

**“RESULTADOS DE SALVAMENTO OCULAR EN
RETINOBLASTOMA CON TRATAMIENTO SUPRASELECTIVO
DE LA ARTERIA OFTÁLMICA EN PACIENTES DEL HOSPITAL
INFANTIL PRIVADO EN LOS AÑOS 2019 – 2021”**

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA:

DR. JOSÉ FRANCISCO FIGUEROA PÉREZ

DIRECTOR DE TESIS:

DR. CARLOS ALEJANDRO LEAL LEAL

ASESOR METODOLÓGICO:

DR. FERNANDO RAMÍREZ MENDOZA

DRA. JOAN STEPHANIE CELIS JASSO

Ciudad de México, junio de 2021



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.

COLABORADORES

INVESTIGADOR RESPONSABLE

DR. CARLOS ALEJANDRO LEAL LEAL

FIRMA: _____

INVESTIGADORES ASESORES

DR. FERNANDO RAMÍREZ MENDOZA

FIRMA: _____

DRA. JOAN STEPHANIE CELIS JASSO

FIRMA: _____

INVESTIGADOR PRINCIPAL

DR. JOSÉ FRANCISCO FIGUERO PÉREZ

AFIRMA: _____

AUTORIZACIONES

DR. ARMANDO ANAYA CORONA
DIRECTOR MÉDICO
STAR MÉDICA HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

DR. MANUEL ENRIQUE SORIANO AGUILAR
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
STAR MÉDICA HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

DR. CARLOS ALEJANDRO LEAL LEAL
TUTOR DE TESIS
STAR MÉDICA HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

AGRADECIMIENTOS

Hoy por hoy puedo decir que los caminos no están definidos, y que día con día construimos nuestros sueños a base de esfuerzo, disciplina y apoyo. El escribir esto ha sido un sueño hecho realidad, pero un sueño que se ha hecho con base a mucho esfuerzo, mucha dedicación y sin duda con mucha pasión.

Quiero agradecer tanto, por la felicidad que me da llegar a esto, porque sin duda soy el ser más afortunado de tener a todas las personas que estuvieron en mi camino. Primero quiero agradecer a Dios y a la vida por darme la oportunidad de abrir los ojos diario, de tener salud y de saber que tenemos un motivo, y muchas vías para llegar, por darme la oportunidad y por siempre estar ahí para escuchar mis plegarias y agradecimientos.

A mi familia, que sin duda no existiría y no sería la persona que soy hoy. A mis papás por ser mi mayor apoyo y mi fuente de vida, mi felicidad e inspiración, sin duda alguna sé que soy afortunado de haber caminado a su lado y de que hoy mis alas son gracias a su apoyo y dedicación; por mucho que vuele y pueda caer, tengo la fortuna y la dicha de saber que estarán ahí para levantarme.

A mis hermanos, que aquí y en el cielo, me compartieron y enseñaron su bondad y amor por los niños, y que el tamaño del corazón no tiene límites. A Santi, mi persona, mejor amigo, acompañante de aventuras y compañero de vida; por inspirarme día con día a ser mejor, por apoyarme en cada decisión y por construirnos un camino mano a mano, por estar en los momentos más difíciles y saber que en momentos donde no podía conmigo, estabas tú para cuidarme y ayudarme a levantarme; por confiar en mí más de lo que yo confío en mí, por sacar siempre la mejor versión de mí.

A mis hermanos por elección, pocos o muchos, pero siempre han estado para mí, por aparecerse en mi vida y también por dejarla, gracias por estar para mí en cada momento, por recordarme que no todo eran libros, hospitales y exámenes, por preocuparse y porque a pesar del tiempo siguen ahí.

A mis maestros y doctores; que desde pequeño me han inculcado la importancia y amor de su profesión, por ser fuente de inspiración, de aprendizaje, por confiar en mí, por compartirme su experiencia, y su amor por lo que hacen.

A todos aquellos que se han cruzado en este camino, a la familia que estuvo y ya no está, a los amigos que siguieron su camino, y a la gente que dejó huella con su magia, gracias por dejarme un pedazo de ustedes. A mi, gracias por aguantar estos años, por vencerte día con día, por saber que podías y que siempre puedes más, por tu ambición y por siempre buscar un equilibrio, por siempre ser vital, y por sacar siempre lo bueno, aunque fuese una noche muy oscura; por lastimarte y por sanarte. Gracias Tato.

Por último, quiero agradecer a mi fuente de inspiración, y mis modelos a seguir: los niños. Gracias por enseñarme a diario, por saber que siempre detrás de toda tristeza o sufrimiento hay una sonrisa, que todo puede estar gris, pero ustedes lo vuelven todo a color; por darme el honor de cuidarlos y de dejarme tanto, por los que están aquí y en las nubes. Gracias.

Hoy soy afortunado, hoy doy gracias, a los que estuvieron y ya no están.

ÍNDICE

RESUMEN ESTRUCTURADO	8
ABSTRACT	8
INTRODUCCIÓN	9
MARCO TEÓRICO	9
<i>Epidemiología</i>	<i>9</i>
<i>Etiología</i>	<i>10</i>
<i>Presentación clínica</i>	<i>10</i>
<i>Clasificación</i>	<i>11</i>
<i>Tratamiento</i>	<i>13</i>
<i>Quimioterapia Intraarterial</i>	<i>14</i>
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	23
JUSTIFICACIÓN	23
OBJETIVOS	24
<i>Objetivo General</i>	<i>24</i>
<i>Objetivos Específicos</i>	<i>24</i>
DISEÑO DEL ESTUDIO	24
POBLACIÓN	24
<i>Población Objetivo</i>	<i>24</i>
<i>Población de Estudio</i>	<i>25</i>
CRITERIOS DE SELECCIÓN	25
<i>Criterios de Inclusión</i>	<i>25</i>
<i>Criterios de Exclusión</i>	<i>25</i>
MATERIAL Y MÉTODOS	25
<i>Material</i>	<i>25</i>
<i>Métodos</i>	<i>25</i>
TAMAÑO DE LA MUESTRA	26
VARIABLES DEL ESTUDIO	26
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	27

CONSIDERACIONES ÉTICAS	28
FACTIBILIDAD	28
PRESUPUESTO	28
LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	28
RESULTADOS	29
DISCUSIÓN	31
CONCLUSIÓN.....	32
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33

RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción: Actualmente las líneas de tratamiento en el retinoblastoma tienen como objetivo el salvamento del ojo, evitando la enucleación y conservando la función. La elección terapéutica se basa en la estadificación y riesgo que presenta el paciente al momento del diagnóstico. La quimioterapia intraarterial es una terapia dirigida que ha disminuido el número de enucleaciones, la pérdida de la función y que, además, disminuyen la toxicidad y afección a la retina sana.

Objetivos: Reportar la tasa de efectividad para salvamento ocular de la terapia supraselectiva intraarterial en pacientes con diagnóstico de retinoblastoma.

Metodología: Estudio de tipo reporte de casos en un solo centro de enero 2019 a mayo del 2021.

Resultados: Se incluyeron 15 pacientes con edad al diagnóstico de Retinoblastoma de 11.53 ± 9.07 meses. El 53.3% de la muestra fue de género femenino y el diagnóstico más frecuente fue Retinoblastoma bilateral en el 60%. En el 33.3% ($n = 5$) de los pacientes se realizó una enucleación previa y la mediana de quimioterapia intraarterial fue de 3 (mínimo 1; máximo 6). No se reportaron complicaciones.

Conclusiones: De forma global se reportó un 60% de salvamento ocular en los casos que recibieron tratamiento de terapia supraselectiva intraarterial.

ABSTRACT

Introduction: Currently the lines of treatment in retinoblastoma are aimed at saving the eye, avoiding enucleation and preserving function. The therapeutic choice is based on the staging and risk presented by the patient at the time of diagnosis. Intra-arterial chemotherapy is a targeted therapy that has decreased the number of enucleations, the loss of function, and also reduces toxicity and damage to the healthy retina.

Objectives: To report the effectiveness rate for ocular salvage of supraselective intra-arterial therapy in patients with a diagnosis of retinoblastoma.

Methodology: Single center case report study from January 2019 to May 2021.

Results: Fifteen patients with diagnosis of Retinoblastoma were included. The 53.3% of the sample was female and the most frequent diagnosis was bilateral retinoblastoma in 60%. In 33.3% ($n = 5$) of the patients a previous enucleation was performed, each patient received a mean of 3 intra-arterial therapy (range 1 – 6). No complications were reported.

Conclusions: Overall, a 60% ocular salvage was reported in the cases that received treatment with supraselective intra-arterial therapy.

INTRODUCCIÓN

El retinoblastoma es el tumor maligno intraocular más frecuente en niños, es una tumoración de progreso rápido y agresivo si no es tratado a tiempo, sin embargo, con un diagnóstico oportuno y tratamiento temprano se ha convertido en una patología curable. Actualmente, el tratamiento tiene como prioridad la supervivencia del paciente, y como objetivo secundario, el salvamento del globo ocular y de la visión definido como salvamento (Liu et al., 2020). Hoy en día existen nuevos tratamientos que se enfocan en el salvamento del ojo, evitando la pérdida del ojo y de la visión, disminuyendo los efectos adversos.

MARCO TEÓRICO

Epidemiología

A nivel mundial el retinoblastoma es la neoplasia intraocular más frecuente, con una incidencia de 1 en 14,000 – 20,000 recién nacidos. Aunque comparado con otros tumores se define como un tumor raro, ya que solo representa del 3 – 4% de todo el cáncer pediátrico (Mendoza & Grossniklaus, 2016). En México es la neoplasia sólida más frecuente, después de los tumores del Sistema Nervioso Central, representando el 4.3% del diagnóstico de cáncer en niños, siendo el segundo más frecuente en menores de un año y el tercero en niños entre 1 – 4 años (Millán Gámez et al., 2013).

El retinoblastoma tiene una supervivencia del 90% al diagnosticarse antes de los 2 años de vida, y del 95% al diagnosticarse entre los 2 – 7 años; dependiendo de la invasión tumoral y presencia de metástasis al diagnóstico (Millán Gámez et al., 2013). Los tratamientos disponibles tendrán como objetivo el salvamento del ojo y dependerán de la localización, por lo que, el tratamiento debe de individualizarse en cada paciente, considerando la única opción para enucleación la afeción al nervio óptico (Millán Gámez et al., 2013).

Etiología

El retinoblastoma es el primer tumor cuyo origen fue demostrado con bases genéticas. En la hipótesis de Knudson, la carcinogénesis del retinoblastoma tiene como relación la pérdida bialélica del gen supresor RB1, situado en el cromosoma 13q14.2, en el 95% de los casos y su desarrollo tras los cambios genéticos y epigenéticos posteriores (Cassoux et al., 2017). Un paciente portador de un alelo mutado puede presentar una segunda mutación en el otro alelo, cuyo origen celular sigue siendo objetivo de estudio, el responsable de la aparición del tumor. El retinoblastoma no hereditario (60%) representa la mayoría de los casos con ambos alelos RB1 mutados en la retina afectada. El retinoblastoma hereditario está asociado con RB1 variante de predisposición germinal y la inactivación subsecuente somática del otro alelo. Por esta razón los casos no hereditarios tienen tumores unilaterales y los hereditarios tienen una presentación bilateral y multifocal (Kaewkhaw & Rojanaporn, 2020).

El retinoblastoma es un tumor que tiene como origen células madre de la retina y células precursoras de conos (Mendoza & Grossniklaus, 2016); aunque las últimas evidencias especifican a los conos como las células origen del tumor. La proteína del retinoblastoma (pRb) es la encargada de regular la proliferación de los conos; por lo que su ausencia activa la tumorigénesis en origen con la inactivación bialélica del gen RB1 (Kaewkhaw & Rojanaporn, 2020). Los avances en la tecnología, el estudio de la fisiopatología y de las bases moleculares del origen del tumor, han apoyado a la creación de nuevas terapias y aumentado la supervivencia en países desarrollados (Mendoza & Grossniklaus, 2016).

Presentación clínica

La presentación clínica del retinoblastoma es bien conocida pero requiere de avances, ya que su presentación muchas veces se encuentra en estadios avanzados. La leucocoria es el primer signo detectado en los pacientes con desarrollo de retinoblastoma en el 60% de los casos, signo que en muchas ocasiones es ignorada por el profesional de salud y denota ya una enfermedad avanzada, la cual requiere terapias más invasivas con severa discapacidad visual (Cassoux et al., 2017). El

segundo signo clínico más frecuente es el estrabismo, relacionado a un tumor macular, el cual debe de descartarse y no confundirse con un defecto en la acomodación del globo ocular, ya que puede llevar a un diagnóstico tardío y pérdida del ojo. Otras presentaciones menos frecuentes, que generalmente indican formas avanzadas, son la buftalmía, glaucoma, inflamación orbitaria, tisis bulbar, entre otras; que generalmente requieren una terapia no conservadora (Cassoux et al., 2017).

La presentación clínica varía acorde a: el estadio de la enfermedad y la existencia de más de un tumor; si la presentación es unilateral o bilateral; si se presenta con lesiones simétricas o asimétricas. El tumor es visible como una masa blanquecina en la retina, y dependiendo del tamaño, pueden estar vascularizados y tener calcificaciones. El tumor puede ser endofítico, extendiéndose hacia el cuerpo vítreo, o exofítico, asociado a desprendimiento de retina o infiltración subretiniana, y se puede presentar de forma mixta (Cassoux et al., 2017). Al igual, se debe valorar la presencia de un retinocitoma, tumor benigno de características similares a la del retinoblastoma, en el cual debe darse seguimiento pues pueden malignizarse (Cassoux et al., 2017). Es importante darle énfasis a los diagnósticos diferenciales como la enfermedad de Coats, Toxocariasis, Melanoma uveal u otras causas de desprendimiento de retina, con el uso de nuevas técnicas de imagen como el ultrasonido dual-doppler y resonancia magnética para apoyar el diagnóstico. En sospecha alta con un bajo potencial visual, se debe considerar la enucleación para evitar progreso de un retinoblastoma.

Clasificación

Los esquemas de clasificación son utilizados con la finalidad de predecir el salvamento ocular en el retinoblastoma, usando como criterios: tamaño, localización, y semillas del tumor; estas clasificaciones se han ido modificando de acuerdo con los tratamientos disponibles (Kaewkhaw & Rojanaporn, 2020). La primera clasificación propuesta por Reese-Ellsworth en la era de la radioterapia externa, tenía como fin la conservación del globo ocular, aunque actualmente se encuentra en desuso por ser de las últimas líneas terapéuticas al momento.

La segunda Clasificación Internacional de Retinoblastoma Intraocular (IIRC), desarrollada por Murphree en el 2005, se desarrolló en la era de la quimioterapia sistémica; catalogando de la A – E, de menor a mayor riesgo, estimando la posibilidad del salvamento ocular con el uso de quimioterapia sistémica y terapia local; esta clasificación será considerada como obsoleta en poco tiempo, debido al desarrollo de nuevas terapias locales que se encuentran disponibles. En el estadio D, actualmente considerado de alto riesgo para enucleación por invasión al vítreo, ya no es un obstáculo con la quimioterapia intravítrea (Kaewkhaw & Rojanaporn, 2020).

Actualmente la clasificación TNM estima la supervivencia y las posibilidades de salvamento ocular tomando en cuenta los factores de riesgo clínicos, histopatológicos, genéticos, la presencia de sistema linfático involucrado y metástasis a distancia.

i

Tabla 2. Clasificación Internacional y Opciones Terapéuticas Generales para Retinoblastoma			
Grupo	Características Generales	Características Específicas (Presencia de >1)	Terapia
A	Tumor pequeño lejos de la fóvea y disco óptico	Tumor < 3 mm	Láser Termoterapia Crioterapia Braquiterapia
B	Tumor grande Macular Yuxtapapilar Líquido subretiniano	Tumor >3mm Tumor localizado <3 mm de la fóvea Tumor localizado <1.5 mm del disco óptico Presencia de líquido subretiniano <3 mm del margen del tumor	Láser Termoterapia Crioterapia Braquiterapia Quimiorreducción intravenosa/intraarterial
C	Semillas Focales	Presencia de semillas subretinianas o vítreas, o ambas localizadas <3 mm del tumor principal	Quimioterapia intraarterial Quimioterapia intravítrea
D	Semillas Difusas	Presencia de semillas subretinianas o vítreas, o ambas localizadas >3 mm del tumor principal	Quimioterapia intraarterial Quimioterapia intravítrea Enucleación
E	Tumor Extenso	Tumor ocupa >50% del globo ocular Glaucoma neovascular Opacidad por hemorragia en cámara anterior, vítreo o espacio subretiniano Invasión postlaminar del nervio óptico, coroides >2mm, esclera, órbita, y cámara anterior	Quimioterapia intraarterial Enucleación Quimioterapia intravenosa adyuvante si hay presencia de factores de riesgo histopatológicos.

(Mendoza & Grossniklaus, 2016)

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es la eliminación del tumor y minimizar el daño colateral de tejido aledaño. Las prioridades son definidas como: 1) Evitar metástasis; 2) Reducir el riesgo de tumores secundarios como osteosarcoma o sarcoma de tejidos blandos; 3) Salvamento ocular; 4) Preservar la vista (Mendoza & Grossniklaus, 2016). Definir el tratamiento depende de los siguientes factores: estadio y número del tumor (unifocal, unilateral, multifocal y bilateral), localización, tamaño del tumor, presencia de semillas vítreas, comorbilidades y elección familiar (Mendoza & Grossniklaus, 2016) .

El inicio del tratamiento del retinoblastoma y el uso de las terapias previas es importante para conocer la importancia de las nuevas técnicas, ver su eficacia y sus reacciones adversas. La enucleación era la terapia inicial en el siglo XVI, pero los pacientes tenían una supervivencia muy baja. En 1895, Wilhelm Conrad Röntgen descubrió los rayos X, posteriormente en 1898, Marie Curie y Pierre Curie reportan el fenómeno de la radioactividad, y después de la Segunda Guerra Mundial, se funda un hospital que comienza protocolos a base de radiación para el cáncer.

El tratamiento del retinoblastoma fue de los pioneros al utilizar rayos X por Henry Louis Hilgartner; que posteriormente fraccionada en 1936 por Reese mostró en una serie de 53 casos publicados en 1949 el aumento de la supervivencia en un 74% (Cassoux et al., 2017). Convirtiéndose en la terapia de elección en 1960, con enucleación del ojo con mayor afección y radiación del globo ocular con visión respetada cuando el tumor no tuviera el mismo avance. Sin embargo, en 1953, se reportaron casos de sarcoma en el área de radiación, por lo que el uso de quimioterapia sistémica desplazó esta terapia (Cassoux et al., 2017).

Actualmente gracias al progreso en las líneas de tratamiento, el retinoblastoma tiene hasta un 98% de supervivencia en países industrializados asociado a varios factores. Un factor fue el descubrimiento de la quimioterapia durante la Segunda Guerra Mundial, al verse la asociación a la exposición de mostaza nitrogenada y

leucopenia, empezándose a usar como agente inhibidor del ciclo celular, y posteriormente, desarrollando nuevos fármacos. (Cassoux et al., 2017)

El primer régimen de quimioterapia fue utilizado en 1990, disminuyó la mortalidad e incrementó la preservación ocular (Cassoux et al., 2017). El régimen de quimioterapia más frecuente usado es el *VEC*, que consta de vincristina, carbopltino y etopósido, pero un estudio prospectivo aleatorizado se mostró que la combinación de vincristina-carboplastino es más efectiva que etopósido-carboplatino (Cassoux et al., 2017) .

La quimiorreducción ha probado en estadios A, B y C (IIRC) salvamento ocular en más del 90% de los pacientes (Kaewkhaw & Rojanaporn, 2020). El salvamento ocular en el grupo D en presentación bilateral era del 47% con la quimioterapia sistémica y aumentó con radioterapia de baja densidad a 68%. El grupo E se considera insalvable por el riesgo de metástasis e invasión, aunque el tratamiento multimodal ha probado disminuir enucleaciones (Kaewkhaw & Rojanaporn, 2020). La quimioterapia sistémica en combinación con tratamiento local adyuvante como: crioterapia, fotocoagulación láser, termoterapia y braquiterapia, aún están en uso (Kaewkhaw & Rojanaporn, 2020).

Quimioterapia Intraarterial

Durante la última década la quimioterapia intraarterial ha ganado popularidad por cumplir con los requisitos de una terapia blanco. En el 2004, Yemane et al., introduce la técnica de infusión intrarterial (IAC) (Kaewkhaw & Rojanaporn, 2020). Con un alto porcentaje de éxito en el salvamento ocular, control del tumor y un buen margen de seguridad (Liu et al., 2020). El esquema utilizado se basa en mefalan con o sin la combinación con topotecan y/o carboplatino (Kaewkhaw & Rojanaporn, 2020), las cuales son infundidas por la arteria oftálmica, minimizando la toxicidad sistémica y obteniendo mejor respuesta tumoral, salvando la enucleación y globos oculares que previamente hubieran requerido extracción. Actualmente es considerada una de las primeras líneas de tratamiento (Liu et al., 2020). El salvamento ocular en el estadio D

(IIRC) aumentó al 85%. Una desventaja de su uso es el alto costo y necesidad de la destreza (Kaewkhaw & Rojanaporn, 2020).

Inomata and Kaneko en 1984 encontraron en un ensayo clínico que el melfalán era superior a otros quimioterapéuticos en el salvamento ocular. (Balasopoulou et al., 2017a). Los efectos mielosupresivos como consecuencia de las altas dosis y concentración sistémica de melfalán hicieron que se buscara una ruta intraarterial para aplicación local y disminución de los efectos mielotóxicos. (Balasopoulou et al., 2017a) En 1998 se perfeccionó la técnica dejándola a cargo de Kaneko et al. de forma segura y efectiva al introducir un catéter con microbalón por el segmento cervical de la arteria carótida interna hacia el ostium de la arteria oftálmica por un abordaje transfemoral. Tras la inflación del balón y la oclusión de la arteria carótida interna, el melfalán es inyectado hacia la arteria oftálmica; llamando esta técnica “infusión selectiva de la arteria oftálmica”, abriendo una nueva era de tratamiento blanco disminuyendo los efectos citotóxicos de la quimioterapia y mejorando el salvamento ocular (Balasopoulou et al., 2017a)

La quimioterapia intraarterial ha ido perfeccionando su técnica de acuerdo con los hallazgos durante el tiempo y su aplicación. Durante su uso se encontró pequeñas ramas arteriales cerca del origen de la arteria oftálmica, lo que la hacía menos selectiva, y al no contar con una guía no se podía introducir por el ostium de la arteria oftálmica (Balasopoulou et al., 2017a). En 2006, Gobin et al., redefinieron la técnica al cateterizar directamente la arteria oftálmica con una guía haciéndolo más selectivo y nombrando la técnica como “quimioterapia arterial intraoftálmica suprselectiva”; haciéndose de primera línea por cumplir con el objetivo. Su uso también ha sido definido en varios casos: como línea secundaria en pacientes con fracaso de tratamiento previos, en tandem al aplicarse de forma bilateral y de manera simultánea, como terapia puente en pacientes con inicio de quimioterapia sistémica, y en rescate en tumores recurrentes, o semillas vítreas (Balasopoulou et al., 2017a).

El tratamiento supraselectivo debe de realizarse por equipos multidisciplinarios (Balasopoulou et al., 2017a). En una sala de hemodinamia bajo anestesia general balanceada, se infunde heparina para duplicar o triplicar los tiempos de coagulación. El uso de fenilefrina tópica, a lo largo de la distribución de la arteria supratrocLEAR, se usa para minimizar el flujo en región frontal; al igual que un vasoconstrictor nasal. Se accede a la arterial femoral ipsilateral con técnica esteril con un catéter arterial 4 French pediátrico, guiado por fluoroscopia hacia la aorta, posteriormente a la carótida, y finalmente por la carótida interna para llegar al ostium de la arteria oftálmica. Se realizan angiogramas para evaluar la vasculatura y ramificación cerebral, se asegura la localización del catéter en el ostium de la arteria oftálmica y se comienza la infusión de la quimioterapia diluida en 30 mL de solución salina de manera lenta y manual. Al finalizar la infusión se repite el angiograma para evitar algún evento tromboembólico. En casos bilaterales, el catéter es redirigido a la aorta y posteriormente a la arteria oftálmica contralateral. Al finalizar es retirado de manera cuidadosa y lenta, para evitar el espasmo de la arteria oftálmica. La hemostasis de la arterial femoral se realiza de manera manual y con una banda elástica. El paciente puede ser dado de alta el mismo día o 4 – 6 horas posteriores al procedimiento con esteroides tópicos, midriáticos de acción corta y dosis de aspirina de 1 a 2 mg/kg por 2 semanas después de la operación; con un control de hemograma completo de 7 – 10 días posteriores (Balasopoulou et al., 2017a).

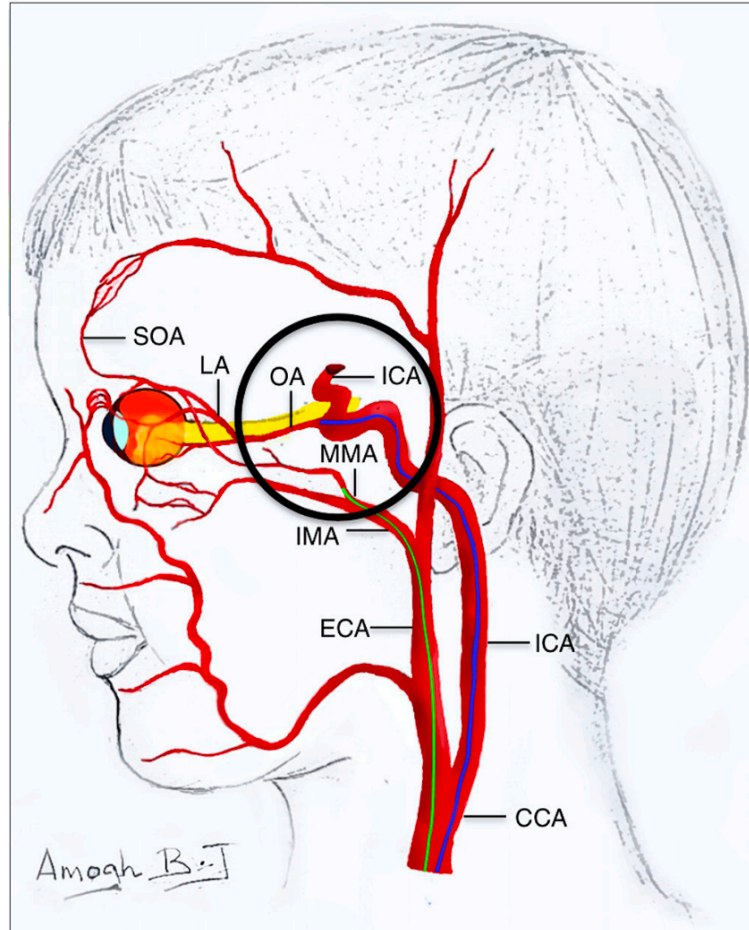


Figure 1: Selective ophthalmic artery chemotherapy is performed by passing the catheter via ICA through the femoral artery into the OA ostium. (route marked in blue) Alternate route is catheterization of MMA via ECA and IMA. (route marked in green). In Japanese technique, ICA distal to OA ostium is occluded with balloon. (CCA=common carotid artery; ECA= external carotid artery; ICA=internal carotid artery; IMA- internal maxillary artery; MMA= middle meningeal artery; OA= ophthalmic artery; LA= lacrimal artery; SOA= supraorbital artery)

(Balasopoulou et al., 2017b)

Una ruta alterna o una técnica diferente es usada cuando no se puede identificar a la arteria oftálmica por su tamaño o vasoespasmó o se presentan dificultades para cateterizar por alguna variante anatómica. En un 7% de los casos, la arteria oftálmica tiene su origen en arteria meníngea media y no en la carótida interna(Balasopoulou et al., 2017b); por lo que se debe de cateterizar la arteria maxilar interna de la carótida externa. La técnica japonesa con un catéter con microbalón y oclusión del flujo es una técnica alternativa. Se infla el balón distal a la arteria oftálmica, ocluyendo el flujo de la

carótida interna, permitiendo el paso local de fármaco y evitando su filtración hacia la arteria cerebral posterior, media y anterior. En esta técnica el fármaco es diluido en 6 mL de solución salina y se infunde de forma rápida, aproximadamente 4 minutos, para después desinflar el balón y evitar complicaciones cerebrales isquémicas (Balasopoulou et al., 2017a).

Los desafíos de la terapéutica pueden darse independientemente de la técnica usada. El más común es la inestabilidad del catéter en el ostium de la arteria oftálmica y raramente espasmo de la arteria oftálmica. Stenzel y col. recientemente informó una interrupción de técnica en 42% (29/98) de los casos debido a la presencia de un vaso colateral meníngeo, y por consiguiente dificultad para canular la arteria oftálmica (Balasopoulou et al., 2017a). Otro factor recientemente encontrado es la inversión del flujo, robo vascular, entre la carótida interna y la carótida externa, asociado al rubor coroideo. Todos estos factores recientes, pueden conducir a una entrega y respuesta subóptima de fármacos; por lo que Klufas et al. sugirieron la arteria meníngea media como ruta alternativa (Balasopoulou et al., 2017a). Bertelli y col. ocluyeron la arteria carótida externa con adhesivos de cianoacrilato para prevenir la inestabilidad en 26 de 73 cateterismos. En una serie de Quinn et al., un paciente presentó necrosis de la frente y ptosis completa que requirió cirugía reconstructiva, por requerir cateterización de la rama frontal de la arteria temporal superficial (Balasopoulou et al., 2017a).

Inomato y Kaneko encontraron en un estudio comparativo el melfalán como el agente más potente en comparación con otros (Balasopoulou et al., 2017a). Posteriormente, Abramson et al., añadieron carboplatino y topotecán, el primero en proponer la quimioterapia triple (Balasopoulou et al., 2017a). Los efectos adversos son dosis dependiente y de su titulación. Daniels y col. encontraron buena penetración del melfalán intravítrea, un agente alquilante, derivado de la mostaza nitrogenada, su dosis eficaz y segura es < 0.5 mg/kg con absorción sistémica mínima y neutropenia insignificante, así como filtrarlo para evita émbolos o cristales que dañen la visión (Balasopoulou et al., 2017a).

Suzuki y col. intervinieron inyectando 1 mg de betametasona para prevenir la vasculitis. El topotecán, derivado de la camptotecina, inhibidor de la topoisomerasa 1, la dosis recomendada es de 0.5 – 2 mg; con menor toxicidad tisular, y Laurie y col., en un estudio comparativo vieron un efecto superior en combinación con el carboplatino. Por último, el carboplatino, derivado del platino, ha comprobado ser beneficioso en el tratamiento del retinoblastoma (Balasopoulou et al., 2017a). Es usado como triple fármaco de forma unilateral, y en forma bilateral reduce la dosis de melfalán. Su dosis recomendada es de 15 – 30 mg (Balasopoulou et al., 2017a).

A la fecha no existe un protocolo estandarizado o consenso universal en vigor con respecto a los medicamentos y la dosis para la quimioterapia intraarterial, pero el objetivo es lograr máximos beneficios tumorocidas con una toxicidad local reducida y complicaciones que amenazan la visión. En Japón la serie más grande con 408 pacientes usaron como agente único el melfalán, Abramson y col., definieron los efectos beneficiosos de la terapia triple. Shields y col., utilizaron el melfalán, en conjunto con el topotecan en ojos con siembra extensa, ya que el topotecan tiene un tiempo de vida media mayor que el melfalán (Balasopoulou et al., 2017a). En una revisión sistemática de Yousef y col., el melfalán fue el agente común y aceptado como estándar, administrándose cada 4 semanas durante 3 sesiones, aunque hay estudios donde se reportan hasta 11 sesiones. La mediana del número de sesiones según por Suzuki y col., Gobin y col. y Shields y Col. Fue de 3. La regresión completa del tumor con termoterapia transpupilar adicional y/o crioterapia postquimioterapia intraarterial, siempre se prefiere sopesando los riesgos y beneficios. La mayoría de los centros evitan la IAC en neonatos y lactantes < 6 meses de edad (Balasopoulou et al., 2017a).

Las indicaciones para quimioterapia intraarterial como primera línea se han definido de la siguiente manera: retinoblastoma unilateral, en los grupos B, C y D (cT1b, cT2, cT3, cT4); retinoblastoma bilateral, en los grupos D y E (cT3), prefiriendo la quimioterapia intraarterial para enfermedad unilateral y quimioterapia sistémica para presentación bilateral (Balasopoulou et al., 2017a). Se trata de evitar usar de forma simultánea en presencia de un ojo con posible potencial visual, para evitar toxicidad

vascular. En presencia de vasculopatías retinianas o coroidales asociadas a isquemia u oclusiones, pueden provocar ceguera, por lo que es aconsejable iniciar con quimioterapia sistémica y posteriormente protocolo para salvar el ojo con mejor visión. Aunque la quimioterapia intraarterial puede ser considerada como manejo de segunda línea en el ojo con mayor afección, se utiliza como segunda línea de tratamiento, posterior a la falla de primera línea en tumores recurrentes o persistentes y presencia de semillas vítreas (Balasopoulou et al., 2017a).

Las contraindicaciones de la quimioterapia intraarterial son las siguientes: globos oculares con glaucoma, hifema, hemorragia vítrea, celulitis preseptal u orbitaria; evidencia radiológica de extensión a nervio óptico o extensión a la esclera; extensión extraocular u orbitaria del retinoblastoma; presentación trilateral; paciente con presencia de metástasis hematogena o al sistema nervioso central; tumores susceptibles a termoterapia, crioterapia, o quimioterapia intravítrea, ya que a diferencia de la quimioterapia sistémica, la quimioterapia intraarterial no tiene quimio protectores, por ser local, por lo que el riesgo de micro metástasis permanece en la enfermedad de presentación avanzada. La metástasis puede pasar desapercibida y presentan un mal pronóstico para el rescate de vida con esta terapia. Yousef y col., en su revisión sistemática informaron una tasa de metástasis del 2.1% posterior a la quimioterapia intraarterial (Balasopoulou et al., 2017a).

Las Semillas Vítreas o áreas tumorales avasculares en la cavidad vítrea, representan un obstáculo por la baja penetrancia a la quimioterapia sistémica. Aún con quimioterapia supraselectiva de la arteria oftálmica, un 30% de los globos oculares con presencia de zonas avasculares son enucleados (Kaewkhaw & Rojanaporn, 2020). El uso de infusión en altas dosis de melfalán en la cavidad vítrea, en conjunto con hipertermia ocular o en casos refractarios el uso en combinación con topotecan, fue una terapia utilizada por Kaneko Susuki en 2003, probando el salvamento ocular en un 53.4% de los casos (Kaewkhaw & Rojanaporn, 2020). Munier et al. demostró un perfil seguro de la inyección intravítrea, al hacer un procedimiento antireflujo y esterilización del tracto de la aguja; disminuyendo el riesgo de diseminación sistémica.

Por lo que, la quimioterapia intravítrea (IVC) ha probado seguridad y efectividad en un 69 – 100% en el control de las semillas vítreas (Kaewkhaw & Rojanaporn, 2020).

Otro factor importante que aumentó la sobrevida del paciente, probado por un consenso de expertos, es la creación de centros especializados de referencia con base en lineamientos y requerimientos necesarios (Cassoux et al., 2017). Este equipo multidisciplinario hace que el tratamiento esté dirigido de acuerdo con lo hallazgos al momento de la exploración oftalmológica bajo anestesia.

Es importante recalcar también, la asesoría genética, ya que las tasas de supervivencia a cinco años del retinoblastoma bilateral superan el 98%, y se asocia ahora con un bajo riesgo de infertilidad, por lo que es probable que el número de casos familiares aumente considerablemente. La información y orientación temprana, así como el cribado y tamizaje prenatal en las primeras semanas de vida, aumentarán la supervivencia y las tasas de salvamento ocular (Cassoux et al., 2017).

El incremento del salvamento ocular ha aumentado en las últimas décadas, persiste aún el debate si estos nuevos tratamientos aumentan el riesgo de enfermedad metastásica por probable invasión coroidal o al nervio óptico (no observable clínicamente); convirtiéndose en un área de oportunidad de nuevos métodos para definir que globos oculares son candidatos para salvamento ocular. Una revisión sistemática de quimioterapia intraarterial en 613 pacientes reportó al menos 20 pacientes con metástasis, de los cuales 14 fallecieron (Kaewkhaw & Rojanaporn, 2020), aunque en este estudio se incluyeron pacientes con presentación bilateral con metástasis y que previamente habían recibido radioterapia (Kaewkhaw & Rojanaporn, 2020). Un estudio retrospectivo comparativo evaluó 48 pacientes con presentación unilateral en estadio D, tratados con IVC y IAC, mostró no progreso a enfermedad extraocular, metástasis o complicaciones sistémicas en ambos grupos en seguimiento en 105 meses (Kaewkhaw & Rojanaporn, 2020).

La enucleación como monoterapia en presentación unilateral, no heredable y sin metástasis tiene una supervivencia del 85 – 90% (Kaewkhaw & Rojanaporn, 2020). El globo ocular extirpado debe de ser valorado por un patólogo de experiencia para descartar factores de riesgo para extensión, ya que, en presencia de factores histopatológicos de alto riesgo, presentan metástasis en un 24% y se recomienda el uso de quimioterapia adyuvante (Kaewkhaw & Rojanaporn, 2020). Kaliki et al. 2011 analizó 512 pacientes en estadio E (ICRB) que fueron llevados a enucleación y recibieron quimioterapia adyuvante, no encontró evidencia de metástasis en un seguimiento de 66 meses. En un estudio multicéntrico en Latinoamérica se estudiaron 175 casos de pacientes posteriores a enucleación y se clasificaron en grupos de alto y de bajo riesgo, recibiendo quimioterapia solo los de alto riesgo. Se reportó una supervivencia del 100% en el grupo de bajo riesgo, y 95%, en el grupo de alto riesgo, por lo que se recalca el uso de quimioterapia adyuvante en pacientes con factores de alto riesgo (Kaewkhaw & Rojanaporn, 2020).

El retinoblastoma es una de la tumoraciones malignas más curables si se detecta y se trata a tiempo. Actualmente se ha hecho énfasis en el salvamento ocular en globos que previamente hubieran sido enucleados, empezando con la quimioterapia sistémica y actualmente con la quimioterapia intraarterial e intravítrea. Por el reciente avance y nuevas terapias dirigidas, es difícil contar con ensayos prospectivos controlados y aleatorizados para comparar los resultados de cada modalidad de tratamiento. Actualmente la elección de la línea de tratamiento sigue siendo un debate por los investigadores con respecto a criterios genéticos, lateralidad, los esquemas intensivos y el uso de quimioterapia adyuvante, por lo que la elección de tratamiento debe de individualizarse con base a los estudios publicados, disponibilidad, viabilidad y la opinión y elección familiar (Kaewkhaw & Rojanaporn, 2020).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente las líneas de tratamiento en el retinoblastoma tienen como objetivo el salvamento del ojo, evitando la enucleación y conservando la función. La elección terapéutica se basa en la estadificación y riesgo que presenta el paciente al momento del diagnóstico.

La quimioterapia intraarterial es una terapia dirigida que ha disminuido el número de enucleaciones, la pérdida de la función y que, además, disminuyen la toxicidad y afección a la retina sana. Analizar los pacientes sometidos a quimioterapia intraarterial es de vital importancia para conocer su efectividad y posibles complicaciones.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la tasa de efectividad para salvamento ocular de la terapia supraselectiva intraarterial en pacientes con diagnóstico de retinoblastoma?

JUSTIFICACIÓN

Actualmente existen disponibles nuevas líneas terapéuticas para el tratamiento del retinoblastoma, las cuales disminuyen la invasión y afección sistémica que ocasiona la quimioterapia, convirtiéndose en una terapia cada vez más dirigida. Debido a su carácter innovador, la evidencia científica y reporte de estudios en grandes poblaciones es escaso, por lo que no existen guías que determinen específicamente líneas de tratamiento que incluyan estas prácticas.

El Hospital Infantil Privado cuenta con los medios y disposición de la terapia supraselectiva intraarterial en pacientes con retinoblastoma, pero no se ha analizado el porcentaje de salvamento ocular en estos pacientes. El conocer la tasa de efectividad para salvamento ocular de la terapia supraselectiva intraarterial es de suma importancia para continuar su estudio y recomendar su uso para pacientes con este diagnóstico.

OBJETIVOS

Objetivo General

- Describir la proporción de pacientes con diagnóstico de retinoblastoma con salvamento ocular posterior a terapia supraselectiva intraarterial.

Objetivos Específicos

- Describir las características demográficas de la población.
- Describir las características del diagnóstico a su ingreso.
- Describir el tratamiento local utilizado.
- Describir la proporción del tipo de rescate.
- Describir el número de terapias realizadas.
- Describir la proporción de complicaciones presentadas.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Diseño del estudio de tipo reporte de casos con las siguientes características:

- Descriptivo: únicamente se describieron los resultados y hallazgos obtenidos de los pacientes con diagnóstico de retinoblastoma sometidos a terapia supraselectiva intraarterial para salvamento ocular.
- Transversal: se recabaron los datos de cada paciente a la conclusión del tratamiento.
- Observacional: no se realizó ninguna intervención, únicamente se obtuvieron los datos de la evolución de cada paciente.
- Retrospectivo: se incluyeron pacientes con el tratamiento finalizado y cuyos datos se encuentran en el expediente clínico.

POBLACIÓN

Población Objetivo

Pacientes pediátricos con diagnóstico de retinoblastoma sometidos a terapia supraselectiva intraarterial para salvamento ocular.

Población de Estudio

Pacientes pediátricos con diagnóstico de retinoblastoma sometidos a terapia supraselectiva intraarterial para salvamento ocular en el Hospital Infantil Privado StarMédica en el periodo comprendido de 1 de enero 2019 a mayo del 2021.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión

- Pacientes pediátricos con diagnóstico de retinoblastoma.
- Pacientes sometidos a terapia supraselectiva intraarterial para salvamento ocular.
- Pacientes ingresados al Hospital Infantil Privado StarMédica con expediente clínico completo.

Criterios de Exclusión

- Pacientes pediátricos con diagnóstico de retinoblastoma sometidos a tratamientos alternos a terapia supraselectiva intraarterial.

MATERIAL Y MÉTODOS

Material

- Los recursos que utilizados para la realización del estudio:
 - o Hoja de captura Excel prediseñada
 - o Computadora con paquete Microsoft Office 2016 Versión 16.45
 - o Paquete estadístico SPSS v.25
 - o Expediente clínico del Hospital Infantil Privado StarMédica

Métodos

El estudio se realizó en el piso de Oncología del Hospital Infantil Privado StarMédica. Se emplearon los expedientes de los pacientes que se hospitalizaron con diagnóstico de retinoblastoma y que se ingresaron para aplicación de quimioterapia intra arterial a la sala de hemodinamia .

Se obtuvieron de los expedientes, a través de la historia clínica, notas médicas, hoja de procedimientos de quirófano y paraclínicos, los datos considerados relevantes para el estudio y registraron en la hoja de captura Excel previamente diseñada. Finalmente se realizó el análisis estadístico utilizando el paquete estadístico SPSS v.25.

La administración de quimioterapia intraarterial se realizó en todas las ocasiones en una sala de hemodinamia, bajo anestesia general balanceada en un ambiente estéril y controlado. Bajo ultrasonido se cateteriza la arteria femoral con una aguja 21G y un introductor 4 Fr, con la guía se introduce de manera ipsilateral por la arteria carótida interna para poderse visualizar todo el mapeo de la vasculatura arterial. Por diferentes rutas, dependiendo de la variación anatómica de cada paciente, se logra cateterizar la arteria oftálmica y aplicar la quimioterapia. Para finalizar el procedimiento, se retira lentamente el catéter, y se verifica con el mapeo vascular el flujo cerebral, se hace hemostasia durante diez minutos en el sitio de punción.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Debido al diseño del estudio, reporte de casos, no se realizó cálculo de tamaño de la muestra.

VARIABLES DEL ESTUDIO

A continuación, se presenta el listado de variables con su respectiva definición conceptual u operacional correspondiente:

Variable	Definición Conceptual/Operacional	Tipo de Variable	Unidad
Género	Características fenotípicas que distinguen al hombre y a la mujer.	Cualitativa dicotómica	0: Masculino 1: Femenino
Edad	Medición en orden cronológico en años desde el nacimiento hasta la fecha de ingreso.	Numérica discreta	meses

Peso	Fuerza con la que la Tierra atrae a un cuerpo, por acción de la gravedad.	Numérica continua	Kilogramos
Talla	Medida convencional usada para indicar el tamaño relativo.	Numérica discreta	Centímetros
Diagnóstico (lateralidad)	Patología por la cual ingresa requiere tratamiento.	Cualitativa policotómica	0: Retinoblastoma bilateral 1: Retinoblastoma derecho 2: Retinoblastoma izquierdo
Edad de diagnóstico	Edad en la que se establece diagnóstico de patología para internamiento.	Numérica discreta	Meses
Curso de Quimioterapia	Número de quimioterapia recibida para manejo terapéutico de patología de base	Numérica discreta	Número entero
Tratamiento local	Manejo terapéutico dirigido al lugar de tumoración, la cual no tiene metabolismo sistémico.	Cualitativa policotómica	0: Ninguno 1: Intravítreo 2: Termoterapia 3: Intravítreo + Termoterapia
Enucleación	Retiro de globo ocular por patología de base, por invasión a nervio óptico.	Cualitativa dicotómica	0: No 1: Sí
Ojo enucleado	Lateralidad del globo ocular retirado por invasión a nervio óptico.	Cualitativa policotómica	0: Ninguno 1: Ojo derecho 2: Ojo izquierdo
Tipo de rescate	Tratamiento dirigido uni o bilateral de forma intraarterial.	Cualitativa policotómica	1: Rescate de ojo único 2: Rescate de RTB unilateral 3: Rescate de RTB ambos ojos
Edad de enucleación	Medición en orden cronológico en el cual se realizó enucleación del globo ocular por invasión sin otra medida terapéutica.	Numérica discreta	Meses
Número de Quimioterapias administradas	Número de sesiones de quimioterapia concluidas para manejo terapéutico de patología de base.	Numérica discreta	Número entero

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para todas las variables se realizó un análisis descriptivo. Las variables numéricas continuas se sometieron a pruebas de normalidad para reportarlas de

acuerdo con su distribución; promedios y desviación estándar, si presentaron distribución normal; mediana con mínimos y máximos, si presentaron distribución no paramétrica. Las variables cualitativas se reportaron con frecuencias y porcentajes.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Debido a que el estudio es un reporte de casos, un estudio exclusivamente observacional, no se realizó ningún tipo de intervención, no se modificó el tratamiento planeado por el médico tratante ni se obtuvo consentimiento informado, por lo que no representó ningún riesgo para el paciente y se consideró un estudio seguro. Los datos personales del paciente siempre permanecieron en el anonimato.

Es una investigación sin riesgo que no transgrede las normas de la Conferencia de Helsinki de 1964 ni su revisión de 2012, al igual se respetó el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

FACTIBILIDAD

Este estudio fue factible realizar en el Hospital Infantil Privado StarMédica, ya que se cuenta con los recursos médicos, físicos y tecnológicos (sala de hemodinamia) para que la investigación se llevara a cabo.

PRESUPUESTO

No se consideró la necesidad de apoyo económico externo o financiamiento, ya que únicamente se realizó la revisión exhaustiva del expediente clínico.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Estudio realizado en un solo centro que incluyó una muestra pequeña de pacientes que cumplieron los criterios de selección sin grupo a comparar y cuyos datos se obtuvieron de forma retrospectiva a través del expediente clínico.

RESULTADOS

Se incluyeron 15 pacientes en el estudio con diagnóstico de Retinoblastoma que se sometieron a cateterización supraselectiva intraarterial para salvamento ocular. Se registró una mediana de edad al momento de la primera sesión de quimioterapia de 23 meses (mínimo 12; máximo 62 meses) y una edad al diagnóstico de 11.53 ± 9.07 meses. El 53.3 % de la muestra fue de género femenino. El diagnóstico más frecuente fue de Retinoblastoma bilateral en el 60% de la muestra, seguido de Retinoblastoma izquierdo en el 26.6%. El resto de las características demográficas se reportan en la Tabla 1.

Tabla 1. Descripción demográfica de la muestra (n = 15)

Característica	n (%)
Edad a 1º Quimioterapia (meses) ^o	23 (12 – 62)
Peso (kilogramos) ^o	11.5 (9.2 – 18.6)
Talla (centímetros) ^o	85 (79 – 111)
Género Femenino, n (%)	8 (53.3)
Edad al Diagnóstico (meses)*	11.53 (9.07)
Diagnóstico	
Retinoblastoma bilateral	9 (60)
Retinoblastoma derecho recaída	1 (6.7)
Retinoblastoma unilateral	5 (33.3)

^oDistribución paramétrica: se reporta media y desviación estándar

*Distribución no paramétrica: se reporta mediana, mínimo y máximo

Se registró una mediana de 4 (mínimo 2; máximo 13) cursos de quimioterapia sistémica administrada. En el 100% de los pacientes se utilizó Etopósido como parte del tratamiento en combinación con diversos fármacos como Carboplatino (80%), Vincristina (40%), Cisplatino (6.7%) y Ciclofosfamida (6.7%). En el 33.3% (n = 5) de los pacientes se realizó enucleación previa con una mediana de edad de 11 meses (mínimo 3 meses; máximo 27 meses) en el procedimiento.

En cuanto a la quimioterapia supraselectiva intraarterial se registró una mediana de 3 (mínimo 1; máximo 6) quimioterapias, en las cuales en el 100% se

utilizó topotecan + melfalan. Se reportó como tratamiento local más frecuente la quimioterapia intravítrea y láser con el 20% (n = 3) cada uno, seguido de termoterapia, la combinación de láser/intravítrea y crioterapia/termoterapia con el 13.3% (n = 2) cada terapia.

De acuerdo con el tipo de rescate ocular, se reportó en esta serie rescate de ojo único en el 33.4% (n = 5) de los pacientes, bilateral en el 26.6% (n = 4) y unilateral en el 40% (n = 6). Durante el procedimiento se presentaron reacciones adversas en el 40% (n=6) de la población siendo las más frecuente vómito en el 20% de la población en una sesión no en todas, y fue asociado al proceso anestésico. En un paciente se reportaron crisis convulsivas tónico clónico generalizadas en una ocasión, posteriormente no la volvió a presentar. El 20% (n =3) Presentaron pigmentación en el área de irrigación en la frente, zona de vascularización de las ramas oftálmicas.

Tabla 2. Descripción del Tratamiento (n = 15)

Característica	n (%)
Curso de quimioterapia ^o	4 (2 – 13)
Quimioterapia intraarterial	3 (1 – 6)
Enucleación	5 (33.3)
Edad de enucleación (meses) ^o	11 (3 – 27)
Tratamiento Local [^]	
Intravítrea	3 (20)
Termoterapia	2 (13.3)
Láser	3 (20)
Crioterapia	1 (6.7)
Intravítrea/Termoterapia	1 (6.7)
Láser/Intravítrea	2 (13.3)
Crioterapia/Termoterapia	2 (13.3)
Tipo de rescate	
Ojo único	5 (33.4)
Unilateral	6 (40)
Bilateral	4 (26.6)

^oDistribución no paramétrica: se reporta mediana, mínimo y máximo

[^]Caso no especificado

En el seguimiento de los pacientes se reportó que en el 60% (n = 3) de los pacientes con rescate de ojo único se preservó el ojo; en los pacientes con rescate unilateral, en el 50% (n = 3) se preservó el ojo; y en los pacientes con rescate bilateral, en el 50% (n = 2) ambos ojos se salvaron, en el 25% se registró un ojo enucleado y otro paciente no se reporta el seguimiento. De forma global se reporta un 60% de salvamento ocular.

DISCUSIÓN

El retinoblastoma es un cáncer que amenaza la vida y la función, teniendo un alta morbimortalidad en etapas avanzadas dependiendo del país que se analice. En México se reporta una sobrevivencia con enfermedad metastásica de 6 meses posteriores al diagnóstico. Una detección temprana ofrece una oportunidad de sobrevivencia y oportunidad de salvamento ocular (Millán Gámez et al., 2013). Nuevas terapias como la quimioterapia intraarterial representan una oportunidad para dar terapia local, disminuir la toxicidad sistémica y salvamento ocular.

En este estudio se analizaron pacientes con diagnóstico de retinoblastoma que fueron sometidos a quimioterapia intraarterial, con el objetivo de salvamento ocular. El 33.3% de los pacientes contaban con enucleación previa, por lo que el tipo de rescate fue de ojo único. El 40% con presentación de retinoblastoma unilateral fueron sometidos a rescate unilateral y por último el 26.6% con presentación de retinoblastoma bilateral fueron sometidos a rescate de tipo bilateral. El tipo de rescate fue elegido dependiendo del estadio en que se presentaron, siendo candidatos el 100% para quimioterapia intraarterial sin contraindicaciones y con el mismo objetivo terapéutico.

La terapia intraarterial en combinación con terapias adyuvantes fueron aplicadas en el 100% de nuestros pacientes con una media de cuatro sesiones. En el 13.3% se utilizó la termoterapia, en el 20% terapia intravítrea, terapia láser en el 20%, crioterapia en el 6.7% y en el 33.4% combinación de tratamientos previos. La

selección de terapia fue realizada con base al estadio de la enfermedad, elección de médico tratante y decisión familiar.

La quimioterapia intraarterial ofrece una disminución en la toxicidad sistémica, disminuyendo los riesgos de neutropenia, anemia, neoplasias secundarias, y disminuyen los días de estancia intrahospitalaria, teniendo como ventaja principal el dar altas dosis de terapia local al tumor (Rishi et al., 2020). La reacción adversa más frecuente reportada en la literatura es la isquemia y atrofia corioretiniana (Yousef et al., 2016)

El salvamento ocular con la quimioterapia intraarterial es reportada en la literatura global, de acuerdo con la clasificación de ICRB, del 55 al 82%, con una respuesta tumoral reportada del 88% (Rishi et al., 2020). En nuestra población tras la aplicación de la quimioterapia intraarterial se logró el 60% del salvamento ocular.

CONCLUSIÓN

El objetivo terapéutico del retinoblastoma es la supervivencia del paciente y en segundo plano el salvamento ocular. La quimioterapia intraarterial cumple con estos objetivos y es considerada como terapia de primera y segunda línea dependiendo del estadio. Esta terapia local ha ganado popularidad en países desarrollados. La creación de nuevas técnicas y dosificación de quimioterapias ha minimizado sus efectos secundarios y maximizado su beneficio. Por lo que es necesario seguimiento de nuevas técnicas y estudios, así como accesibilidad de los tratamientos, por lo que en el siguiente cuadro se analizan las fortalezas, debilidades, amenazas y oportunidades de la quimioterapia intraarterial (Balasopoulou et al., 2017b).



En nuestra experiencia demostrada por esta serie de 15 pacientes en quienes en el 33.3% (n = 5) se presentaron con enucleación previa, la terapia supraselectiva intraarterial demostró ser efectiva, ya que en el 60% de los casos que recibieron este tratamiento se logró salvamento ocular. De tal forma que la quimioterapia supraselectiva intraarterial para salvamento ocular se puede considerar una opción de tratamiento viable para los pacientes con Retinoblastoma. Sin embargo, estudios multicéntricos, prospectivos y bien estructurados se requieren para proveer mayor evidencia de la efectividad de este tratamiento, por lo que, hasta el momento, la quimioterapia supraselectiva intraarterial se deberá ofrecer selectivamente a los pacientes con amplia información de los riesgos y beneficios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Millán Gámez, Y. K., Bravo Ortíz, J. C., Aguilar Martínez, M., Campos Campos, L., Rivera Márquez, H. F., Félix Leyva, A., ... Carlos, L. L. (2013). Guía de práctica clínica: Diagnóstico y manejo de Retinoblastoma. *Guía de Practica Clínica*, 1–92.

Liu, C. C., Mohmood, A., Hamzah, N., Lau, J. H., Khaliddin, N., & Rahmat, J. (2020). Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: Our first three-and-a-half years' experience in Malaysia. *PLoS ONE*, 15(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.023224>

Kaewkhaw, R., & Rojanaporn, D. (2020, August 1). Retinoblastoma: Etiology, modeling, and treatment. *Cancers*. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/cancers12082304>

Cassoux, N., Lumbroso, L., Levy-Gabriel, C., Aerts, I., Doz, F., & Desjardins, L. (2017). Retinoblastoma: Update on Current Management. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. Asia-Pacific Academy of Ophthalmology. <https://doi.org/10.22608/APO.201778>

Shields, C. L., Bianciotto, C. G., Jabbour, P., Griffin, G. C., Ramasubramanian, A., Rosenwasser, R., & Shields, J. A. (2011). Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: Report no. 2, treatment complications. *Archives of Ophthalmology*, 129(11), 1407–1415. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2011.151>

Zanaty, M., Barros, G., Chalouhi, N., Starke, R. M., Manasseh, P., Tjounmakaris, S. I., ... Jabbour, P. (2014). Update on intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. *Scientific World Journal*. Hindawi Publishing Corporation. <https://doi.org/10.1155/2014/869604>

McAnena, L., Naeem, Z., Duncan, C., Robertson, F., Sagoo, M. S., & Reddy, M. A. (2020). Sclero-conjunctival ischaemia secondary to intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. *American Journal of Ophthalmology Case Reports*, 18. <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2020.100611>

Gündüz, A. K., Mirzayev, I., Temel, E., Ünal, E., Taçyıldız, N., Dinçaslan, H., ... Işık, M. U. (2020, October 1). Correction: A 20-year audit of retinoblastoma treatment outcomes (*Eye*, (2020), 34, 10, (1916-1924), 10.1038/s41433-020-0898-9). *Eye (Basingstoke)*. Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41433-020-1119-2>

De Freytas, A., Harto-Castaño, M., Barranco, H., Aviño, J., & Martinez-Costa, R. (2015). Alternativa terapéutica para el retinoblastoma: quimioterapia intraarterial con melfalán. *Archivos de La Sociedad Espanola de Oftalmologia*, 90(10), 487–490. <https://doi.org/10.1016/j.ofal.2015.04.004>

Yousef, Y. A., Soliman, S. E., Astudillo, P. P. P., Durairaj, P., Dimaras, H., Chan, H. S. L., ... Shaikh, F. (2016, May 1). Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: A systematic review. *JAMA Ophthalmology*. American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2016.0244>

Tomar, A. S., Finger, P. T., Gallie, B., Kivelä, T. T., Mallipatna, A., Zhang, C., ... Carreras, E. (2021). Global Retinoblastoma Treatment Outcomes: Association with National Income Level. *Ophthalmology*, 128(5), 740–753. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.09.032>

Rishi, P., Agarwal, A., Chatterjee, P., Sharma, T., Sharma, M., Saravanan, M., & Ravikumar, R. (2020). Intra-Arterial Chemotherapy for Retinoblastoma: Four-Year Results from Tertiary Center in India. *Ocular Oncology and Pathology*, 6(1), 66–73. <https://doi.org/10.1159/000500010>

Mendoza, P. R., & Grossniklaus, H. E. (2016). Therapeutic options for retinoblastoma. *Cancer Control*, 23(2), 99–109. <https://doi.org/10.1177/107327481602300203>