

Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey

Campus Monterrey

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud



**TECNOLOGICO
DE MONTERREY®**

“Abordaje Terapéutico de Pacientes con Retinoblastoma
en el Norte de México.”

Disertación presentada por

David Arturo Ancona Lezama

sometida a la

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

como un requisito parcial para obtener el grado académico de

Doctor

en

Ciencias Clínicas

Monterrey, Nuevo León. 2 de Diciembre de 2022

Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey

Campus Monterrey

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Los miembros del comité aquí citados certificamos que hemos leído la disertación doctoral presentada por David Arturo Ancona Lezama y consideramos que es adecuada en alcance y calidad como un requisito parcial para obtener el grado de doctor en Ciencias Clínicas, con especialidad en Oftalmología.



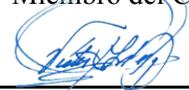
Dr. Héctor José Morales Garza
Tecnológico de Monterrey
Asesor Principal



Dra. Lauren A. Dalvin
Mayo Clinic
Miembro del Comité



Dra. Sara González Godínez
Tecnológico de Monterrey
Miembro del Comité



Dr. Víctor Javier Lara Díaz
Tecnológico de Monterrey
Miembro del Comité



Dr. Jorge Eugenio Valdéz García
Decano de la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Tecnológico de Monterrey
Miembro del Comité



Dra. Julieta Rodríguez De Ita
Directora del Programa de Doctorado en Ciencias
Clínicas Escuela de Medicina y Ciencias de la
Salud

Monterrey, Nuevo León. 2 de Diciembre de 2022

Declaración de autoría

Yo, David Arturo Ancona Lezama, declaro esta disertación titulada “Abordaje Terapéutico de Pacientes con Retinoblastoma en el Norte de México”, y el trabajo que se presenta en ella es de mi autoría. Adicionalmente certifico que:

- Realicé este trabajo en su totalidad durante mi candidatura al grado de doctor en esta universidad.
- He dado crédito a cualquier parte de esta disertación que haya sido previamente sometida para obtener un grado académico o cualquier otro tipo de titulación en esta o cualquier otra universidad.
- He dado crédito a cualquier trabajo previamente publicado que se haya consultado en esta disertación.
- He citado el trabajo consultado de otros autores, y la fuente de donde los obtuve.
- He dado crédito a todas las fuentes de ayuda utilizadas.
- He dado crédito a las contribuciones de mis coautores, cuando los resultados corresponden a un trabajo colaborativo.
- Esta disertación es enteramente mía, con excepción de las citas indicadas.



David Arturo Ancona Lezama

Monterrey, Nuevo León a 2 de Diciembre de 2022

Dedicatoria

A mis padres el Capitán Maurilio Ancona y la Profesora María del Rosario Lezama por su apoyo incondicional y su ejemplo de superación, pasión e integridad. Por enseñarme a creer en mí y a perseguir mis sueños con determinación.

A todas aquellas personas que me han enseñado a lo largo de mi vida académica y profesional y han sido un aliento en momentos difíciles.

A mis pacientes por ser una fuente inagotable de aprendizaje.

A México por darme todo.

Agradecimientos

Primeramente agradezco a mi tutor de tesis, el Dr. Héctor José Morales Garza por su inmenso apoyo, y guía. Recorrer el camino se vuelve más sencillo cuando un buen mentor con experiencia te enseña como.

A mis profesores de oncología ocular: el Dr. Jerry A. Shields y la Dra. Carol L. Shields por ser pioneros de la oncología moderna y por enseñarme que la constancia y humildad son los valores más valiosos para llegar lejos. Al Dr. Arman Mashayekhi por su ejemplo de inteligencia y resiliencia y a la Dra. Sarah Lally por su energía, paciencia y dedicación.

A mis amigos ex-compañeros del Wills Eye Hospital por ser mi inspiración. Gracias particulares a la Dra. Lauren A. Dalvin, el Dr. José Antonio Lucio Álvarez, el Dr. Basil K. Williams, la Dra. Maura Di Nicola, la Dra. Li-Anne Lim, el Dr. Joel Welch, el Dr. Michael Yu, la Dra. Su Mae Ang, el Dr. Sean Maloney, la Dra. Lin Liu y el Dr. Babak Masoomian. Gracias por hacer especial el mejor año de mi vida.

A mis colegas y amigos del grupo multidisciplinario de oncología ocular por compartir el valor y compromiso de curar pacientes con tumores oculares. Les agradezco infinitamente haber creído en este gran proyecto y asumido junto conmigo la responsabilidad de hacer las cosas como lo merecen nuestros pacientes y nuestro país.

A mis colegas oftalmólogos, particularmente ex-compañeros y maestros de la Asociación Para Evitar la Ceguera en México por haber compartido conmigo la pasión por la oftalmología y la búsqueda de la excelencia.

A los residentes, internos y estudiantes de medicina que al permitirme ser su profesor me motivan a mantenerme actualizado.

Al Tecnológico de Monterrey por permitirme a través de su beca esta gran oportunidad de superación personal que me facilitará el camino en mi desarrollo profesional.

“Abordaje Terapéutico de Pacientes con Retinoblastoma
en el Norte de México.”

por

David Arturo Ancona Lezama

Resumen

El retinoblastoma es el tumor intraocular más frecuente en niños menores de 7 años y el cáncer más curable de la infancia, con tasas de curación de hasta 99% en países desarrollados. Desafortunadamente, estas cifras no son replicadas en México, donde esta silenciosa problemática ocasiona que el 45% de los casos que se diagnostican cada año sean estadios avanzados. Afortunadamente, las eficaces terapias actuales consiguen en la mayoría de los casos curar la neoplasia, evitando enucleaciones innecesarias.

Dentro de la línea de investigación de esta tesis, se realizaron tres estudios para evaluar el abordaje terapéutico de niños con retinoblastoma en el Norte de México.

En el primer estudio, se realizó una revisión extensa de la literatura científica orientada a explorar las alternativas terapéuticas vigentes y determinar el manejo adecuado actual del retinoblastoma en el mundo. Adicionalmente, se elaboró un algoritmo terapéutico que simplifica la toma de decisiones, enfatizando el manejo multidisciplinario .

El segundo estudio fue también una revisión exhaustiva de la literatura científica acerca de la problemática actual que afronta México en el manejo del retinoblastoma. Además, se propuso

una solución para cada problema basada en la experiencia de otros países en el manejo de problemas similares.

El tercer estudio, el cuál se encuentra en proceso de publicación, evaluará de forma retrospectiva, mediante un estudio serie de casos la experiencia inicial de administrar quimioterapia intraarterial (QIA) para tratar estadios avanzados de retinoblastoma en el Norte de México.

Adicionalmente, se incluyeron reportes de casos únicos que se presentaron en el transcurso de la candidatura al doctorado, así como colaboraciones nacionales e internacionales que aportaron conocimiento valioso a la línea de investigación.

Con las conclusiones de esta tesis, es posible fomentar la implementación de esta terapia innovadora en el Norte de México como una herramienta necesaria para la situación actual permitiendo conocer más acerca de sus efectos y efectos secundarios para la particularidad de nuestra población.

Índice

Declaración de autoría	3
Dedicatoria	4
Agradecimientos	5
Resumen	7
Documentación Principal	10
Documentación Adicional	12
Capítulo 1: Planteamiento del Problema	15
Capítulo 2: Marco Teórico	17
Capítulo 3: Objetivos	35
Sección 1	35
Sección 2	35
Sección 3	35
Capítulo 4: Metodología	36
Sección 1	36
Sección 2	36
Sección 3	37
Capítulo 5: Resultados	38
Sección 1	38
Sección 2	43
Sección 3	45
Capítulo 6: Análisis y Discusión de Resultados	47
Capítulo 7: Conclusión	56
Referencias	58

Documentación Principal

La siguiente tesis se orienta a recopilar la experiencia inicial de la QIA en pacientes con retinoblastoma atendidos en un centro de referencia privado de tercer nivel en el Norte de México con el objetivo de aportar conocimiento en su factibilidad y eficacia. Se desarrollaron tres proyectos principales dentro de la tesis:

- Sección 1: Estudio revisión de la literatura desde 1931 hasta 2020 recopilando las modalidades de tratamiento actuales. Se discuten la quimioterapia intravenosa (QIV), quimioterapia intraarterial (QIA), quimioterapia intravítrea (QIvit), quimioterapia intracamerar (QIcam), terapias de consolidación (crioterapia y termoterapia transpupilar o TTT), radioterapias (de haz externo (EBRT por sus siglas en inglés) y braquiterapia) y enucleación. Adicionalmente se presentó un consenso en forma de algoritmo basado en las similitudes en decisiones terapéuticas de 3 centros de retinoblastoma en Norteamérica. (Ancona-Lezama D, Dalvin LA, Shields CL. Modern treatment of retinoblastoma: A 2020 review. Indian J Ophthalmol. 2020 Nov;68(11):2356-2365. doi: 10.4103/ijo.IJO_721_20. PMID: 33120616; PMCID: PMC7774148.)
- Sección 2: Estudio revisión de la literatura que analiza ampliamente la situación actual del retinoblastoma en México. Además, explora los factores que generan un rezago en el tratamiento del retinoblastoma en el país, se compara con otros países y presenta recomendaciones a manera de posibles soluciones. (Lucas A. Garza-Garza, Raúl E. Ruiz-Lozano, Genaro Rebolledo-Méndez, Ismael Ibarra-Nava, Héctor J. Morales-Garza, David Ancona-Lezama, "Challenge of Retinoblastoma in Mexico in 2020: Perspectives and Solutions", Journal of Ophthalmology, vol. 2020, Article ID 1953602, 6 pages, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/1953602>)

- Sección 3: Estudio observacional, serie de casos retrospectiva que recopila la experiencia inicial del tratamiento de QIA en pacientes con retinoblastoma en el Norte de México. Se presentan los eventos adversos encontrados y aprendizaje recopilado. (En proceso de publicación.)

Documentación Adicional

Durante el periodo de realización de esta tesis, surgieron casos únicos y colaboraciones Nacionales e Internacionales relacionadas con la línea de investigación presentados a continuación:

- Addendum 1: Reporte de un caso de una niña de 4 años presentada con signos atípicos de enfermedad avanzada compatible con retinoblastoma infiltrativo difuso. Notablemente, en el ultrasonido ocular presentó ausencia de masa tumoral y una retina desprendida en configuración de 'rol de canela'. (Ancona-Lezama D, Garza-Garza LA, Ruiz-Lozano RE, Shields CL, Villagomez-Valdez LG, De-Leija-Portilla JO. Diffuse infiltrative retinoblastoma with retinal detachment in "cinnamon-roll" configuration: a case report. J AAPOS. 2021 Feb;25(1):59-62. doi: 10.1016/j.jaapos.2020.10.004. Epub 2021 Feb 15. PMID: 33348043.)
- Addendum 2: Reporte de caso de una niña de 8 años inicialmente diagnosticada con pars planitis recalcitrante a tratamiento y sometida a procedimiento quirúrgico filtrante de glaucoma (válvula de Ahmed). Aproximadamente 95% de todos los casos de retinoblastoma se detectan antes de los 5 años de edad, representando una incidencia rara en niños más grandes y agregando a la dificultad diagnóstica y realización de tratamientos inadecuados para esta condición que pone en riesgo la vida. (Domínguez-Varela IA, Aguilera-Partida JA, Dalvin LA, Garza-Garza LA, Thompson-García LM, Barbosa-Quintana Á, Ancona-Lezama D. Retinoblastoma in an older Hispanic child masquerading as pars planitis: A case report. Eur J Ophthalmol. 2022 May;32(3):NP71-NP74. doi: 10.1177/1120672121994487. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33567900.)
- Addendum 3: En un estudio retrospectivo observacional se analizó la efectividad de la QIA en retinoblastoma al usar vías de acceso alternativos al convencional de

cateterización de la arteria oftálmica, incluyendo el acceso por arteria carótida externa o uso de balón distal. Se reclutaron 197 pacientes consecutivos que fueron sometidos a 658 procedimientos de QIA. La tasa de éxito fue de 97% (639). Se concluyó que la QIA es un tratamiento efectivo para retinoblastoma tanto en vías de acceso convencionales como alternativas. (Sweid A, Hammoud B, Texakalidis P, Xu V, Shivashankar K, Baldassari MP, Das S, Tjoumakaris S, Shields CL, Ancona-Lezama D, Lim LS, Dalvin LA, Maamari DJ, Jabbour P. The Use of Alternative Routes for the Delivery of Intra-Arterial Chemotherapy for Retinoblastoma. *Neurosurgery*. 2020 Oct 15;87(5):956-963. doi: 10.1093/neuros/nyaa142. PMID: 32396190.)

- Addendum 4: En un estudio retrospectivo observacional en pacientes que pesaban \leq 10 Kg tratados con QIA para retinoblastoma con el objetivo de determinar la eficacia y seguridad en infantes de bajo peso con tumor intraocular. Se reclutaron datos de 207 tumores en 196 pacientes consecutivos contando un total de 658 infusiones. El grupo de pacientes pesando \leq 10 Kg reveló una mayor frecuencia de regresión tumoral completa (82.6% vs. 60.9%; $P = .02$). Se concluyó que la QIA es un tratamiento seguro y efectivo en pacientes con retinoblastoma que pesaban \leq 10Kg. (Sweid A, Hammoud B, Weinberg JH, Texakalidis P, Xu V, Shivashankar K, Baldassari MP, Das S, Ramesh S, Tjoumakaris S, Shields CL, Ancona-Lezama D, Lim LS, Dalvin LA, Jabbour P. Intra-Arterial Chemotherapy for Retinoblastoma in Infants \leq 10 kg: 74 Treated Eyes with 222 IAC Sessions. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020 Jul;41(7):1286-1292. doi: 10.3174/ajnr.A6590. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32586963; PMCID: PMC7357663.)
- Addendum 5: Reporte de caso de una niña de 5 meses de edad con retinoblastoma bilateral. Se realizó estudio genético en toda la familia usando secuenciación de última generación donde se observó que tanto la paciente como su padre resultaron positivos

para una mutación novedosa no-sinónima de RB1 c.459del (p.Lys154Serfs*21).
Interesantemente, el padre no presentaba patología oftálmica sugiriendo ser una
mutación con penetrancia de bajo-grado. (Ramos-Dávila EM, Garza-Garza LA,
Villafuerte-de la Cruz R, Aguilar-Y-Mendez D, Morales-Garza HJ, Garza-Leon M,
Ruiz-Lozano RE, Ancona-Lezama D. Novel RB1 germline mutation in a healthy man.
Ophthalmic Genet. 2022 Aug;43(4):561-566. doi: 10.1080/13816810.2022.2062390.
Epub 2022 Apr 11. PMID: 35410579.)

Capítulo 1: Planteamiento del Problema

Antecedentes

El retinoblastoma es el tumor intraocular más frecuente en niños menores de 7 años y el segundo tumor sólido más frecuente en la población pediátrica. La evolución en el diagnóstico y tratamiento han permitido que se convierta en el cáncer más curable de la infancia, permitiendo ser de hasta 99% en países desarrollados. Desafortunadamente, pese a su curabilidad, estas cifras no se replican en países en vías de desarrollo, donde por motivos multifactoriales, miles de niños siguen falleciendo innecesariamente cada año por causas prevenibles. En México, no es la excepción, donde además existe una brecha en información científica que resulta en el desconocimiento de la magnitud del problema. Más aún, existe un rezago de más de una década en la administración de tratamientos, como la quimioterapia intraarterial (QIA), que son ahora considerados estándar de oro para retinoblastoma en países desarrollados.

Planteamiento del Problema

¿Es efectiva la quimioterapia intraarterial (QIA) en pacientes con retinoblastoma en un centro de referencia privado de tercer nivel en México, comparable con estudios previos?

Objetivos de Investigación

La pregunta de investigación documenta toda la información relevante en los primeros casos tratados con QIA realizados en el Norte del país.

Para contestar la pregunta de investigación, se planteó el desarrollo de tres estudios que son parte de la línea de investigación:

- ¿Cuáles son los tratamientos actuales vigentes para el retinoblastoma a nivel mundial?
- ¿Cuál es el estado actual del retinoblastoma en nuestro país?

- ¿Cuál es el aprendizaje de la experiencia inicial del tratamiento con QIA en el Norte de México?

Justificación

Conocer la factibilidad y desenlace de pacientes con retinoblastoma tratados con QIA en nuestro país permite afinar la técnica, identificar factores de riesgo en nuestra población y ganar experiencia para realizarla de forma más segura y ofrecer esta terapia de forma rutinaria dentro del arsenal de tratamientos para retinoblastoma que buscan salvar el globo ocular y evitar la enucleación.

Alcance del Estudio

La frecuencia de esta enfermedad, costos de la terapia, y tiempo de reclutamiento limitan de inicio recopilar una casuística que permita realizar estudios comparativos. Sin embargo, como con otras enfermedades raras, un estudio piloto permite sentar las bases para poder construir una línea de investigación más a fondo.

Capítulo 2: Marco Teórico

El retinoblastoma (Rb) es el cáncer intraocular más común en niños (Dimaras & Corson, 2018; Kivelä, 2009), con una incidencia mundial constante de 1:15,000 - 1:20,000 nacidos vivos (Fabian et al., 2018). El 95% de los casos ocurren antes de los 5 años (Ortiz & Dunkel, 2016) y puede afectar uno o ambos ojos (Soliman et al, 2017). Si no se trata, el Rb puede ser letal (Kivelä, 2009) sin embargo, en países desarrollados es considerado una patología curable con una tasa de supervivencia sin enfermedad muy cercana al 100% (Global Retinoblastoma Study Group, 2020).

El Rb es considerado un cáncer hereditario que florece de la afección del gen RB1, el cual codifica para pRB, una proteína supresora de tumores (Soliman et al., 2017) que regula el punto de control al pasar de la fase G1 a la fase S del ciclo celular (Isabelle Aerts et al., 2006). Zhang et al (2004) confirmaron la importancia de pRB para la interrupción oportuna de la proliferación de células progenitoras de la retina y desarrollo de conos (Zhang et al., 2004).

Los pacientes con Rb unilateral usualmente carecen de ambas copias de tipo “salvaje” del gen RB1 en una célula retiniana susceptible (Dimaras & Corson, 2018); acorde a la teoría del “doble golpe”, se requieren de ambos factores para producir la enfermedad. Por otro lado, los cánceres bilaterales únicamente requieren de un gen mutado para desarrollarla (Dimaras & Corson, 2018)

Desafortunadamente, la penetrancia de las mutaciones no es completa, y algunos genes de baja penetrancia pueden existir en una línea germinal sin producir enfermedad bilateral, como

es el caso de 15% de los pacientes con enfermedad unilateral, quienes son portadores de una mutación heredable (Dimaras & Corson, 2018).

Su perfil histopatológico corresponde con el de otros tumores infantiles del sistema nervioso, como el meduloblastoma y el neuroblastoma, ya que está compuesto de células grandes con núcleos basófilos y escaso citoplasma. Es un tumor altamente proliferativo, con mitosis y necrosis en gran cantidad (Dimaras & Corson, 2018).

Los tumores pueden presentar varios grados de diferenciación, y entre éstos, los patrones celulares más comunes son las rosetas de Flexner-Wintersteiner y de Homer Wright. (Dimaras & Corson, 2018) Si bien cada tipo puede encontrarse normalmente en tumores neurológicos, el hallazgo de ambos en un mismo tumor es patognomónico de Rb. (Dimaras & Corson, 2018) Si bien la diferenciación celular no ha demostrado tener un rol pronóstico, el grado de anaplasia encontrado en el tumor sí. (Dimaras & Corson, 2018)

La clasificación TNM patológica (pTNM) determina el grado de involucramiento de otras estructuras oculares, tales como el nervio óptico, la coroides, la esclera, y el segmento anterior. (Dimaras & Corson, 2018) Un alto riesgo de metástasis se correlaciona con invasión tumoral de la coroides (>3 mm), extensión posterior a la lámina cribosa del nervio óptico, o invasión significativa de la esclera. (Dimaras & Corson, 2018)

Afortunadamente, el Rb es uno de los pocos cánceres que se pueden diagnosticar clínicamente (Yanik et al., 2015), por lo cual es importante conocer a profundidad su cuadro clínico. Empero, la presentación del Rb depende de la extensión del tumor (Shields & Shields, 2015), por lo cual no todos los pacientes llegarán con la misma sintomatología.

La mayoría de los casos se diagnostican a los 18 meses aproximadamente (Yanik et al., 2015); 12 meses para casos bilaterales y 24 meses para unilaterales. El 51% de pacientes son masculinos, y la mayoría de los casos en general son unilaterales (53%). (Shields & Shields, 2015)

Los signos y síntomas de presentación más comunes (en EE.UU) son, en orden decreciente, leucocoria, estrabismo, y baja visión. (Shields & Shields, 2015) En cuanto a países menos desarrollados, los signos son más representativos de enfermedad avanzada, tales como buftalmos. (Shields & Shields, 2015)

Clínicamente, el Rb inicia como una lesión transparente y pequeña en la retina, que es imperceptible al ojo no entrenado. (Shields & Shields, 2015) Conforme crece, la lesión se opacifica y produce dilatación de la vena y arteria que la alimentan. (Shields & Shields, 2015) Eventualmente producirá el signo característico de leucocoria, o reflejo pupilar blanco. (Shields & Shields, 2015)

De no tratarse, el curso natural del Rb consiste en salir de la retina; esta salida puede tener un patrón exo- o endofítico, o mixto. (Shields & Shields, 2015) El exofítico crece hacia el espacio subretiniano, produciendo desprendimiento retiniano. (Shields & Shields, 2015) El endofítico produce semillas vítreas que pueden oscurecer completamente la visibilidad de la retina. (Shields & Shields, 2015)

Debido a que la supervivencia y preservación de la visión en pacientes con Rb son altamente dependientes de un diagnóstico y tratamiento tempranos (Kivelä, 2009), el tamizaje en pacientes pediátricos es una herramienta clave para optimizar un diagnóstico.

La Asociación Americana de Oncólogos Oftálmicos y Patólogos (2018) recomienda realizar tamizaje a los pacientes pediátricos con riesgo elevado de desarrollar RB a las 2 semanas de edad y hacer repeticiones cada 2-4 semanas y progresar las revisiones a intervalos más prolongados hasta los 5-7 años de edad. Mientras que a los pacientes pediátricos con riesgo bajo se les debe realizar tamizaje primario a las 4 semanas de edad y el seguimiento depende de los resultados del diagnóstico genético.

El panorama del Rb en México es muy contradictorio una vez que se analiza a fondo. La incidencia estimada en el país es de 5.6 casos de Rb por millón de niños, la cual sobrepasa ligeramente la incidencia reportada en Estados Unidos de Norteamérica (US; 3.9 casos por millón). (Fajardo-Gutiérrez et al., 2011) En este ámbito, la estadística es similar a la de los países desarrollados, situación que no pareciera ser tan alarmante. Empero, al observar las cifras de mortalidad es cuando se puede apreciar la verdadera disparidad.

En países de altos ingresos (HICs por sus siglas en inglés), el Rb es considerado un cáncer curable con una tasa de supervivencia cercana al 100%. (Chantada et al., 1990) En México, los índices de mortalidad oscilan entre 9.1-16%, replicando cifras de la mayoría de los países de América Latina (LATAM). (Ramírez-Ortiz et al., 2017) Interesantemente, existen países de ingresos medios (MICs en inglés) como Argentina que han logrado reducir su mortalidad considerablemente. (Chantada et al., 1999; Canturk et al., 2010)

Curiosamente, si bien tanto Argentina como México son países de medianos ingresos, en términos de desarrollo humano se encuentran bastante distantes. El índice de desarrollo humano (HDI en inglés) coloca a México como un país de alto desarrollo (“ANNEX: Human Development Composite Indexes,” 2022, pp. 272-275), mientras que a Argentina como uno de muy alto desarrollo. Esto ubica a Argentina a la par de EE.UU. y la mayoría de Europa occidental, mientras que México está con la mayor parte de Latinoamérica y Europa oriental.

La relevancia del posicionamiento en el HDI se hace notar al desglosar los componentes del mismo. El HDI se calcula con base en tres dimensiones: salud, educación, y estándar de vida. En términos de salud, el valor medido es la expectativa de vida al nacer. Volviendo a la comparación anterior, la diferencia entre ambos países es de 5 años en promedio. (“ANNEX: Human Development Composite Indexes,” 2022, pp. 272-275)

En educación también existe una diferencia significativa; los indicadores evaluados son años proyectados de educación y media de años reales recibidos. En este ámbito también se encuentra México significativamente por debajo de Argentina, con una diferencia de 2 años con respecto al segundo indicador. (“ANNEX: Human Development Composite Indexes,” 2022, pp. 272-275)

Estos indicadores por sí mismos no explican la diferencia entre los índices de mortalidad de ambos países. No obstante, se ha visto que el nivel educativo, específicamente de la madre, se asocia a peores resultados en torno al Rb (Ramírez-Ortiz et al., 2017,), y estos mismos resultados se han asociado al nivel del HDI para un país. (Kivelä, 2009) La existencia de estas asociaciones sugiere que existen áreas de oportunidad en México que no se están identificando, y que producen esta disparidad en mortalidad.

Por ejemplo, en Argentina se ha visto que a mayor retraso del diagnóstico, más avanzado será el Rb. (Chantada et al., 1999) En cuanto a México, se ha demostrado que la principal barrera para el diagnóstico oportuno es el conocimiento sobre y del Rb, aunque solo se ha demostrado una asociación entre retraso del diagnóstico y etapa del cáncer en tumores bilaterales. (Ramírez-Ortiz et al., 2017) Empero, esta ausencia de otras relaciones no es causada por su inexistencia, sino por la falta de estudios que las busquen.

Hasta ahora, lamentablemente, no se han realizado estudios que comparen los protocolos de manejo del Rb en ambos países, por lo cual no podemos discernir el origen de esta diferencia tan significativa entre dos países económicamente similares.

El panorama dentro de México entre los estados y municipios es aún más confuso y preocupante; la diferencia de HDI entre el primer (alcaldía Benito Juárez en CDMX) y último lugar (Cochoapa el Grande en Guerrero) corresponde a aquella entre Países Bajos (10°) y Guinea-Bissau (177°). (Ramírez-Ortiz et al., 2017; Marcia, 2014)

En términos del Rb también se replica este patrón. La incidencia va de un 4.4% en la CDMX, a un 8.6% en Guerrero, y hasta un 21.4% en Chiapas, el estado con la mayor incidencia del país. (Fajardo-Gutiérrez et al., 2011) Desafortunadamente, información sobre retraso del diagnóstico, mortalidad, rechazo del tratamiento, entre otros, no está disponible (Leal-Leal et al., 2004), dificultando tanto un análisis integral como la posibilidad de responder efectivamente a esta problemática.

Si bien es cierto que existe un retraso importante en el país en cuanto al abordaje del Rb como enfermedad y problema de salud pública, afortunadamente no todo está perdido. El mundo ha logrado producir avances enormes en materia de tratamientos, y aunque pueden diferir entre centros de tratamiento, los objetivos primarios de proteger la vida y prevenir la enfermedad metastásica, seguidos de preservar el globo ocular y, finalmente, optimizar la visión, son principios compartidos entre especialistas en Rb. (Shields & Shields, 2010)

Es importante recalcar que, aunque estos avances han beneficiado de manera significativa a muchos pacientes alrededor del mundo, muchos continúan siendo un sueño para los ojos de gran parte de la población. (Chantada, 2011) Para pacientes en países de bajos y / o medianos ingresos, los tratamientos “antiguos”, hoy empleados como segunda o hasta tercera línea en la mayoría de los países desarrollados, pueden ser la única alternativa disponible. (Chantada et al., 1999; Canturk et al., 2010)

Hasta el siglo pasado, el tratamiento de elección para Rb era la enucleación y el pronóstico era poco favorable para el paciente, en su mayoría fatal (Fabian et al, 2018). Actualmente es el tratamiento de elección para tumores masivos del grupo E, invasivos, y/o resistentes a terapias de salvación ocular. (Shields et al., 1989) Lamentablemente, en países menos desarrollados aún tiene un rol importante en el manejo primario de Rb. (Chantada, 2011; Chantada et al., 1999)

Entre las complicaciones médicas más reportadas se encuentran quemosis, quistes conjuntivales, granulomas piógenos, blefaroptosis, enoftalmos, e infección, entre muchas otras. (Chintagumpala et al., 2007)

Adicional a dichas complicaciones, la enucleación provoca cambios físicos, funcionales, y psicológicos que, en ocasiones, pueden ser inclusive más graves que las reacciones adversas. (Shah et al., 2015) Gran parte del motivo por el cual muchas familias optan por rechazar o discontinuar el tratamiento es justamente esta amplia gama de problemas que, tristemente, no siempre se toman a consideración al elegir una modalidad terapéutica. (Chantada et al., 1999)

Consecuentemente, en las últimas tres décadas centros de referencia alrededor del mundo han disminuído sus tasas de enucleación en favor de técnicas de salvamento ocular. (Scelfo et al., 2017; Abramson et al., 2016; Shields et al., 1989; Gündüz et al., 2004) El refinamiento de estas estrategias terapéuticas ha logrado conseguir curación, aunado a salvamento ocular, sin precedentes en centros donde está disponible el armamento completo de tratamientos. (Scheffler & Kim, 2018; Abramson et al., 2015; Shields et al., 2011; Shields et al., 2016)

Otro de estos tratamientos “antiguos” fue introducido en la década de 1920, aunque continúa siendo una opción para casos selectos. La radioterapia de haz externo (*External Beam Radiotherapy* o EBRT, por sus siglas en inglés) comenzó como una herramienta para la preservación del globo ocular. Por su gran eficacia, esta terapia fue ampliamente utilizada hasta el inicio de los años 2000 (Wong et al, 1997). Empero, los riesgos del tratamiento son casi equiparables a los beneficios (Pradhan et al., 1997); adicional a esto, en los últimos años se han implementado terapias más seguras y eficaces, por lo cual el uso de la EBRT se ha limitado. (Jiménez et al, 2020; Wong et al, 1997)

Actualmente, la EBRT está indicada en el manejo de tumores con extensión extraocular, recurrencia orbital, y margen positivo del nervio óptico posterior a enucleación. (Shields et al., 1995) Las reacciones secundarias de la radiación incluyen deficiencia lagrimal, síndrome

del ojo seco, cataratas, retinopatía por radiación, neuropatía óptica, entre otros. (Pradhan et al., 1997)

Uno de los peores efectos adversos de la EBRT es el desarrollo de tumores secundarios en la zona irradiada, particularmente en pacientes con mutaciones germinales. (Wong et al., 1997) El riesgo es tan alto, que es más probable que los pacientes mueran por un segundo cáncer que por Rb. (Wong et al., 1997) La malignidad secundaria más común es el osteosarcoma, seguida de otros tumores óseos, sarcoma de tejidos blandos, melanoma, y tumores epiteliales, todos tumores altamente malignos. (Wong et al., 1997)

En un esfuerzo pionero por intentar salvar el ojo, la radioterapia de placa (braquiterapia) se introdujo en 1929 como tratamiento para la recurrencia tumoral posterior a EBRT. (Kleinerman et al., 2005) Actualmente, su rol en el manejo del Rb se limita a tratamiento de segunda línea para recurrencia posterior a QIV / QIA de neoplasias quimioresistentes de tamaño mediano (Shields et al., 1993).

Su tasa de éxito como tratamiento secundario (post QIA) es del 79%, inclusive en presencia de semillas vítreas localizadas (Shields et al., 1993), posicionándose como un excelente método de control tumoral. Comparada con la EBRT, la braquiterapia es más conveniente dado que se requieren de menos días para entregar la dosis completa requerida; no obstante, es técnicamente más laboriosa ya que son necesarias dos cirugías (para colocar y retirar la placa) (Shields et al., 2001).

Asimismo, los efectos adversos son considerablemente menores con la braquiterapia, específicamente los cánceres secundarios. (Shields et al., 2001) Algunas de las

complicaciones más relevantes de la braquiterapia incluyen cataratas, maculo- o papilopatía por radiación, y hemorragia vítrea. Importantemente, la retinopatía por radiación y las cataratas son más frecuentes en braquiterapias usadas como tratamiento secundario (contra tratamiento primario). (Shields et al., 2004)

Por último, existe otro tratamiento que, hasta años recientes, también se usaba como parte de la batería de primera línea, pero cuyo uso se ha ido relegando hacia una terapia adyuvante. (Yanik et al., 2015) Actualmente, se emplea con el fin de incrementar la concentración intraocular de los fármacos usados para la quimiorreducción de tumores en etapas avanzadas (grupos D y E). (Yanik et al., 2015)

La principal razón detrás de su desuso como terapia principal es la mala respuesta ante las semillas subretinianas y su toxicidad, manifestada como celulitis periorbital, fibrosis de músculos extraoculares y de la cápsula de Tenon, y otras limitaciones de la movilidad ocular. (Yanik et al., 2015)

Es importante recalcar que los tratamientos previamente mencionados han sido útiles no sólo por sí mismos, sino como un motor para impulsar la búsqueda de mejores alternativas. Actualmente, no solo contamos con nuevas tecnologías, sino también con protocolos de manejo estandarizados, como lo son las guías de práctica clínica. (Milán et al., 2013)

Inicialmente, todo paciente recién diagnosticado requiere comenzar su manejo con un protocolo base que sentará las bases para llevar a cabo el resto del tratamiento. Este protocolo se basa principalmente en la etapificación del Rb basada en la Clasificación Internacional de Retinoblastoma (*International Classification of Retinoblastoma*, ICRB en inglés) (**Tabla 1**),

aunado a otros factores como presencia o ausencia de factores clínicos extraoculares, recursos disponibles, y situación psicosocial familiar y personal (Shields et al, 2006).

Clasificación Internacional de Retinoblastoma

GRUPO	SUBGRUPO	REFERENCIA RÁPIDA	CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS
A	A	Tumor pequeño	Retinoblastoma ≤ 3 mm
B	B	Tumor más grande Mácula Juxtapapilar Líquido subretiniano	Retinoblastoma > 3 mm o Ubicación en la mácula (≤ 3 mm a la foveola) Ubicación juxtapapilar (≤ 1.5 mm al disco) Líquido rubretineano claro (≤ 3 mm del margen)
C	C1 C2 C3	Semillas focales	Retinoblastoma con Semillas subretineanas ≤ 3 mm del retinoblastoma Semillas vítreas ≤ 3 mm del retinoblastoma Semillas subretineanas y vítreas ≤ 3 mm del retinoblastoma
D	D1 D2 D3	Semillas difusas	Retinoblastoma con Semillas subretineanas > 3 mm del retinoblastoma Semillas vítreas > 3 mm del retinoblastoma Semillas subretineanas y vítreas > 3 mm del retinoblastoma
E		Retinoblastoma extenso	Retinoblastoma extensivo que ocupa $>50\%$ del globo ocular o Glaucoma neovascular Medio opaco por hemorragia en la cámara anterior, vítero o espacio subterineano. Invasión postlaminar del nervio óptico, coroides (> 2 mm), esclera, órbita o cámara anterior.

Tabla 1: Clasificación Internacional de Retinoblastoma (ICRB). Obtenida de Shields CL, Mashayekhi A, Au AK, Czyz C, Leahey A, Meadows AT, et al. The international classification of retinoblastoma predicts chemoreduction success. *Ophthalmology* 2006;113:2276-80. (Traducción del inglés)

Por otro lado, en el año 2006, Guillermo Chantada y otros investigadores propusieron una clasificación para los estadios de Rb, tanto intraocular como extraocular. La Clasificación Internacional de Retinoblastoma por Estadios (o IRSS por sus siglas en inglés *International Retinoblastoma Staging System*) (**Tabla 2**) llegó a revolucionar el manejo del Rb al facilitar la determinación de la gravedad de la enfermedad del paciente, convirtiéndose así en una pauta para estandarizar el proceso de evaluación y tomar una buena decisión terapéutica.

El estadio 0 incluye pacientes tratados de manera conservadora, se recomienda que los ojos tratados con quimioterapia sean reclasificados con la ICRB. (Chantada et al., 2006) El estadio I incluye a todos los pacientes enucleados con tumores intraoculares completamente resecaos, así como aquellos pacientes con enfermedad extraocular microscópica (completamente reseca). (Chantada et al., 2006)

El estadio II incluye a todos aquellos pacientes que fueron sometidos a enucleación pero que tienen una enfermedad microscópica residual; incluidos en este estadio se encuentran los pacientes que tienen involucro en el nervio óptico e invasión microscópica transescleral. (Chantada et al., 2006)

El estadio III abarca a los pacientes con extensión regional abierta (con invasión a la órbita o nódulos linfáticos) en quienes un manejo combinado usando quimioterapia con radioterapia es el estándar de tratamiento. La supervivencia puede ser lograda en la mayoría de los casos. (Chantada et al., 2006)

El estadio IV incluye pacientes con metástasis hematógenas y aquellos con enfermedad del SNC. (Chantada et al., 2006) El tratamiento exitoso usando dosis muy altas de quimioterapia con rescate de células madre autólogas ha sido reportado en pacientes con metástasis hematógenas (Namouni et al, 1997; Dunkel et al, 2000) Por el contrario, pacientes con enfermedad del SNC continúan teniendo mal pronóstico (Bellaton et al, 2003).

Clasificación Internacional de Retinoblastoma por Estadios

Etapa 0	Tumor intraocular que puede ser tratado de manera conservadora
Etapa I	Enucleación, examinación histológica indica resección completa del tumor
Etapa II	Enucleación con tumor residual microscópico en la órbita
Etapa III	Extensión Regional a. Enfermedad de la órbita b. Extensión a nódulo linfático periauricular o cervical
Etapa IV	Enfermedad metastásica a. Metástasis hematológica (sin extensión del SNC) 1. Lesión única 2. Múltiples lesiones b. Extensión al SNC (con o sin otro sitio de enfermedad regional o metastásica) 1. Lesión prequiasmática 2. Masa en el SNC 3. Enfermedad de leptomeninges y líquido cefalorraquídeo

Tabla 2. Clasificación Internacional de Retinoblastoma por Estadios. Obtenida de: Yanik Ö, Gündüz K, Yavuz K, Taçyıldız N, Ünal E. Chemotherapy in Retinoblastoma: Current Approaches. Turk J Ophthalmol 2015; 45:259-267. (Traducción del inglés)

Para asegurar que se está tomando la mejor decisión en cuanto al tratamiento, debe realizarse una evaluación inicial exhaustiva de la enfermedad con el objetivo de definir el espectro del tratamiento y evitar tanto un resultado subóptimo como efectos secundarios no deseados. De esta forma, el manejo correcto de un caso sospechoso de Rb comienza con una historia clínica y familiar detalladas.

En caso de sospechar una mutación germinal, a los pacientes se les puede indicar estudios genéticos. (Munier et al., 2019) Adicional a las historias, a todos los pacientes se les debe realizar una resonancia magnética nuclear (RMN), tanto simple como contrastada, del cráneo y órbitas, para obtener una visualización completa del panorama ocular. (Munier et al., 2019)

Finalmente, el protocolo basal concluye con una exploración bajo anestesia general (EBA), durante la cual se puede confirmar la etapificación inicial del Rb e inclusive aplicar el primer tratamiento. (Munier et al., 2019) Cabe mencionar que, aunado al tratamiento ocular, los pacientes requieren un seguimiento integral con un oncólogo pediátrico, quien se hará cargo de asegurar el bienestar integral extraocular del paciente.

En cuanto a los tratamientos disponibles, actualmente las opciones son mucho más variadas que antes, y notablemente más efectivas y seguras, especialmente en torno a mantener la integridad del ojo. Las terapias más relevantes se detallan brevemente a continuación.

La quimioterapia intravenosa (QIV) sistémica se introdujo al mundo del Rb durante la década de los 90s. (Shields et al., 2014) Este tratamiento, aunque relativamente antiguo, continúa siendo uno de los pilares del manejo del Rb. (Shields et al., 2014) Tiene un efecto reductor en el tamaño del tumor (Shields et al, 2014), razón por la cual se ganó el término de “terapia quimiorreductora”. Suele estar acompañada de termoterapia (crioterapia o termoterapia transpupilar), la cual consolida localmente la masa tumoral, ayudando a mejorar el control de la misma. (Wilson et al., 1996)

La QIV se indica en pacientes con enfermedad bilateral, mutación germinal, historia familiar de Rb, y cuando existe sospecha de invasión coroidea o del nervio óptico. (Shields et al., 2011; Shields et al, 2014) En cuanto al perfil de seguridad, la toxicidad sistémica es un efecto adverso leve, manifestado usualmente como alopecia transitoria, fiebre, y citopenia (Shields et al., 1989); hasta ahora no se ha demostrado toxicidad ocular. (Shields & Shields, 2010)

La quimioterapia intraarterial (QIA) es uno de los tratamientos más nuevos y revolucionarios para Rb. Introducida en 1990 por Akiro Kaneko (Munier et al., 2019), este método terapéutico se ha establecido alrededor del mundo como una terapia segura y efectiva (Manjandavida et al., 2019; Shields et al., 2014), especialmente en tumores unilaterales. (Kaliki et al, 2011; Yamane et al, 2004; Abramson et al, 2008).

Puede indicarse como un tratamiento de primera línea o de salvamento ocular. Como primera línea se usa en Rb unilateral no germinal, de grupos B-E acorde a la ICRB. (Shields et al., 2014) En cuanto a segunda línea, se indica para tumores recalcitrantes uni o bilaterales que se acercan a la enucleación. (Shields et al., 2014)

Con respecto a los efectos adversos, si bien la QIA es localizada, no está exenta de toxicidad sistémica. Desde neutropenia (12% de pacientes) hasta oclusión de arteria femoral y disección carotídea se han reportado (Gobin et al., 2012; Shields et al., 2011); empero, las complicaciones graves son muy raras.

En cuanto a toxicidad ocular, las principales reacciones secundarias son perioculares y usualmente autolimitadas, tales como edema periorbital, hiperemia cutánea, blefaroptosis, y dismotilidad extraocular. (Manjandavida et al., 2019) (Shields et al., 2011) Los siniestros más graves incluyen oclusiones arteriales (retinal u oftálmica), vasculopatía oclusiva coroidea, hemorragia vítrea, entre otros. (Manjandavida et al., 2019)

Otro tratamiento altamente empleado en el manejo enfocado al salvamento ocular es la quimioterapia intravítrea (QITV), la cual se emplea usualmente en conjunto con la QIA.

(Shields et al., 2016) Actualmente está indicada como tratamiento adjunto en tumores con presencia de semillas vítreas refractarias o recurrentes. (Shields & Shields, 2010)

Los efectos adversos más graves asociados a la QITV incluyen cataratas, hemorragias vítrea o subretiniana, hipotonía ocular, retinopatía en sal y pimienta, toxicidad del segmento anterior, sinequias posteriores, uveítis anterior, y necrosis hemorrágica retiniana, entre otras. (Rishi et al., 2017)

Actualmente, al menos 45% de los casos que se diagnostican cada año en México son estadios avanzados (grupos D y E de acuerdo a la Clasificación Internacional de Retinoblastoma). (Alvarado-Castillo et al., 2007) Debido a que las terapias convencionales tienen efectividad limitada en estadios avanzados de retinoblastoma, la QIA junto con la quimioterapia intravítrea proporcionan curación en muchos casos que de otra manera hubieran sido enucleados. (Shields et al., 2006) (Abramson et al., 2016)

Por último, un tratamiento adicional a las quimioterapias disponibles son las terapias focales. Indicadas para lograr la consolidación tumoral, existen tanto la termoterapia transpupilar como la crioterapia. (Paez-Escamilla et al., 2017) Independientemente del método, ambas producen cicatrices coriorretinianas, resultando en reducción de la agudeza y / o el campo visual si se usan en lesiones maculares. (Paez-Escamilla et al., 2017)

Una vez que se ha elegido la terapia óptima para el paciente, y que se ha realizado la primera aplicación de la misma, todos los pacientes deben entrar a un protocolo de seguimiento. Empíricamente, se prefiere una visita mensual (Munier et al., 2019), aunque el monitoreo para asegurar que el paciente continúa en remisión debería ser vitalicio. (Shields et al., 2002)

Adicionalmente, en todo paciente menor a 5 años se debe repetir la RMN contrastada y simple cada seis meses hasta su quinto cumpleaños. (Munier et al., 2019)

Entre las nuevas tecnologías que prometen traer cambios benéficos para todos los pacientes están los métodos diagnósticos como la biopsia líquida (Ghose & Kaliki, 2022) y las terapias dirigidas a componentes específicos del desarrollo de Rb, como proteínas o genes. (Raval et al., 2022)

La biopsia líquida pareciera ser la alternativa ideal para evitar el principal problema al realizar una biopsia convencional, la “liberación” del tumor hacia el espacio extraocular. (Arnaud et al., 2020) Entre los diferentes tejidos propuestos para la muestra, el más prometedor es el humor acuoso, ya que el procedimiento de punción es simple y relativamente no invasivo (Arnaud et al., 2020), al igual que permite obtener datos pronósticos y de respuesta al tratamiento. (Arnaud et al., 2020)

Con respecto a las terapias innovadoras, el principal objetivo de mejorar las ya disponibles, o encontrar tratamientos completamente nuevos, es reducir la incidencia de resistencia al tratamiento y toxicidad presentes en las actuales. (Raval et al., 2022) Un ejemplo de estas innovaciones son los inhibidores de la histona-deacetilasa (HDAC por sus siglas en inglés), agentes que modifican la expresión genética mediante regulación epigenética (Raval et al., 2022) y que tienen acción selectiva contra células tumorales específicas, como las del Rb. (Raval et al., 2022)

Es indispensable explorar el origen de la problemática así como las posibles soluciones para fortalecer el acceso a la salud y mejorar el diagnóstico y tratamiento tempranos que resulten

en mejorar los índices de curabilidad y mortalidad, además de evaluar la efectividad y efectos secundarios en nuestra población. (Pérez-Cuevas et al., 2013) (Rivera-Luna et al., 2017)

Capítulo 3: Objetivos

Sección 1

El manejo del Rb ha sufrido una evolución constante para alcanzar el 99% de curabilidad. El objetivo de esta sección fue realizar una revisión bibliográfica extensa desde 1931 a la fecha para determinar cuáles son los tratamientos actuales vigentes para el retinoblastoma a nivel mundial.

Sección 2

El manejo del Rb es desigual en el mundo, alcanzando curabilidades diferentes entre los diferentes países. El objetivo de esta sección fue evaluar el estado actual del retinoblastoma en nuestro país y conocer a profundidad las limitaciones, obstáculos y áreas de oportunidad que permitan a México avanzar en el tema del manejo del tratamiento para el retinoblastoma.

Sección 3

Implementar terapias nuevas implica esfuerzo colaborativo de un equipo multidisciplinario, además de una documentación exhaustiva para mejorar la seguridad e identificar áreas de mejora. El objetivo de esta sección fue recopilar el aprendizaje de la experiencia inicial del tratamiento con quimioterapia intra-arterial para Rb en el Norte de México.

Capítulo 4: Metodología

Sección 1

La revisión de la literatura científica se realizó mediante una búsqueda en la base de datos PubMed desde Enero 1931 hasta Marzo 2020 con énfasis en artículos posteriores a 1990 usando las siguientes palabras clave: retinoblastoma, quimioterapia, quimioterapia intravenosa, quimiorreducción, quimioterapia intra-arterial, quimiocirugía de arteria oftálmica, quimioterapia intravítrea, quimioterapia intracameral, crioterapia, termoterapia transpupilar, láser, radiación, radioterapia externa, radioterapia de haz externo, placa de radioterapia, braquiterapia y enucleación. La metodología permitió profundizar en los tratamientos vigentes al año 2020 incluyendo quimioterapia intravenosa (QIV), quimioterapia intra-arterial (QIA), quimioterapia intravítrea (QIvit), quimioterapia intracameral (QIcam), terapias de consolidación (crioterapia y termoterapia transpupilar [TTT]), radioterapias (de haz externo [EBRT] y placa) y enucleación. Adicionalmente se presentó un algoritmo que condensa las preferencias de tratamiento de expertos en tres centros de referencia de retinoblastoma.

Sección 2

La revisión de la literatura científica se realizó mediante una búsqueda en la base de datos PubMed desde Enero 2000 hasta Marzo 2020 con énfasis en artículos posteriores a 1990 usando las siguientes palabras clave: retinoblastoma, México, epidemiología, salud pública, América Latina, Países de Ingresos Altos (HICs), Países de Ingresos Medios y Bajos (LMICs), Índice de Desarrollo Humano (HDI). La metodología permitió encontrar toda la información relevante de la situación actual del retinoblastoma en México y América Latina, con orientación epidemiológica y de salud pública. La intención fue exponer la problemática

que encaran los países Latinoamericanos en la lucha con alcanzar las cifras de curabilidad alcanzada en países de ingresos altos (HICs).

Sección 3

En este estudio piloto serie de casos observacional se recopiló información de forma retrospectiva de los primeros pacientes tratados con quimioterapia intra-arterial (QIA) en el Norte de México desde Enero 2020 hasta Diciembre 2021. Se reportaron las características iniciales como sexo, edad, lateralidad, grupo por Clasificación Internacional de Retinoblastoma (ICRB), agudeza visual inicial, indicación (terapia primaria o secundaria), tratamientos previos, número de sesiones, respuesta al tratamiento, complicaciones y requerimiento de terapia adicional. La metodología permitió obtener información valiosa del mundo real de los primeros pacientes con una enfermedad rara tratados con una terapia novedosa en el Norte de México, enfocándose principalmente en la seguridad del paciente y su factibilidad, desestimando la variabilidad entre procedimientos. Todos los pacientes fueron cuidadosamente evaluados mediante ultrasonografía ocular, resonancia magnética realizada con gadolinio y un examen minucioso bajo anestesia para descartar la presencia de factores de mal pronóstico que contraindicaran la QIA, incluida la extensión extraocular, el glaucoma neovascular y el buftalmos. El mismo neurocirujano endovascular realizó un total de 17 sesiones de IAC para limitar las variaciones en la técnica de canalización. Los cateterismos se realizaron utilizando un microcatéter Magic 1.5 dependiente de flujo (Balt Montmorency, Francia) apoyado por una microguía Hybrid de 0,008 pulgadas (Balt Montmorency, Francia).

Capítulo 5: Resultados

Sección 1

Las terapias vigentes al 2020 para retinoblastoma son: quimioterapia intravenosa (QIV), quimioterapia intra-arterial (QIA), quimioterapia intraocular incluyendo a la quimioterapia intravítrea (QIvit), quimioterapia intravítrea precisa (QIvit-p), quimioterapia intracameral (QIcam), terapias focales incluyendo crioterapia, termoterapia transpupilar (TTT), radioterapia de haz externo (EBRT), braquiterapia y enucleación. Adicionalmente se recalca la importancia de los protocolos pretratamiento y de seguimiento, así como la monitorización a largo plazo del paciente curado.

La QIV introducida inicialmente en 1990 permanece una herramienta esencial en el tratamiento del retinoblastoma. Usualmente consiste en la administración de 2, 3 o 4 agentes quimioterapéuticos a través de un catéter central por 6 a 9 ciclos consecutivos mensuales. El régimen mayormente usado es una combinación de 3 fármacos llamado “VEC”: vincristina, etopósido y carboplatino. Las indicaciones actuales para QIV incluye pacientes con enfermedad bilateral, confirmación de mutación germinal, historia familiar de retinoblastoma o casos con sospecha de invasión a nervio óptico o la coroides. Adicionalmente, la QIV juega un papel protector en la prevención de segundos cánceres, metástasis y pineoblastoma. Otras indicaciones para QIV incluyen pacientes que pesan < 6 Kg que requieren QIA, referida también como ‘terapia puente’. Las complicaciones asociadas a QIV incluyen alopecia transitoria, citopenia y fiebre. Se ha reportado raramente leucemia mielocítica aguda secundaria asociada a QIV altas dosis.

La QIA es una terapia compleja y costosa que requiere ser realizada en un quirófano de hemodinamia o cirugía endovascular por un neurocirujano endovascular o un neuroradiólogo intervencionista experimentado. Consiste en guiar un microcatéter por fluoroscopia para

entregar agentes quimioterapéuticos de forma supraselectiva a la arteria oftálmica. Comparado con QIV, la QIA resulta en una dosis 10 veces mayor dirigida focalmente al ojo. La QIA requiere 1, 2 o 3 agentes dependiendo de la severidad y presencia de siembras. Dado el éxito de la QIA en la preservación de globos oculares en casos avanzados o con tumores refractarios a tratamiento, esta terapia ha sido ampliamente usada en la última década. Las indicaciones principales para QIA son para el tratamiento primario de retinoblastomas no germinales, unilaterales, grupo ICRB B, C, D o E o como tratamiento secundario para tumores avanzados unilaterales o bilaterales que han fallado a tratamientos previos que dirigen al ojo hacia enucleación. La QIA es efectiva contra siembras subretinianas y vítreas, especialmente cuando se encuentran en proximidad con la retina. Otras aplicaciones de la QIA incluyen la ‘terapia tándem’ que consiste en la infusión bilateral en el mismo acto quirúrgico en casos de retinoblastoma bilateral. La terapia tándem con QIA sigue siendo controversial puesto que existe preocupación de mayor riesgo vascular en el ojo con mejor potencial visual, efecto desconocido de su concentración sistémica y efecto en la prevención del pineoblastoma, razón por la cuál se suele preferir QIV como terapia primaria en casos bilaterales. A pesar de la administración localizada, los agentes quimioterapéuticos pueden generar toxicidad sistémica en QIA. Se ha observado neutropenia transitoria en 12% de los pacientes. La oclusión de la arteria femoral puede originar “síndrome del orfejo azul”, sin embargo esta condición suele revertirse con anticoagulación. Complicaciones más severas como disección de arteria carótida, enfermedad vascular cerebral y muerte son raras pero han sido observadas. Los efectos secundarios perioculares son auto-limitados e incluyen edema periorbitario, hiperemia cutánea, madarosis, blefaroptosis, alopecia y dismotilidad extraocular. Los eventos vasculares oftálmicos serios incluyen vasculopatía oclusiva coroidea, oclusión de arteria central o rama arterial de la retina, espasmo de la arteria oftálmica, hemorragia vítrea y otros.

La quimioterapia intraocular incluye a la QIvit, QIvit-p y QIcam. La QIvit fue descrita por primera vez en 2003 y es útil para siembras refractarias a otros tratamientos. Por lo general la QIvit nunca se usa como terapia primaria, sino como terapia de salvamento ocular en combinación con otras terapias. Algunas contraindicaciones para QIvit incluyen presencia de tumor o siembras vítreas en el sitio de entrada, invasión tumoral a pars plana, siembras en cámara anterior. La aplicación requiere de un protocolo antirreflujo complejo y debe ser siempre realizada por un experto en oncología ocular para evitar diseminación extraocular. Se han descrito eventos adversos oculares serios incluyendo catarata, hemorragia vítrea y subretiniana, hipotonía ocular, ptisis bulbi, retinopatía en sal y pimienta, toxicidad de cámara anterior, quemosis conjuntival, pigmentación en la zona de entrada, atrofia iridiana, escleromalacia, heterocromía del iris, sinequias posteriores, uveítis anterior, edema de papila, necrosis retiniana hemorrágica. Por otro lado QIvit-p es usada para tratar siembras vítreas localizadas en un sector. Al igual que QIvit, QIvit-p es realizada por un oncólogo ocular experto quien inyecta el agente dentro del ojo usando visualización con oftalmoscopio indirecto. La QIcam fue diseñada en 2017 para mejorar la disponibilidad de quimioterapia en la cámara anterior. Al igual que otras terapias intraoculares requiere de la aplicación por un experto con técnicas antirreflujo y crioterapia en el sitio de entrada. Los efectos secundarios asociados con QIcam incluyen heterocromía de iris, catarata progresiva, pérdida de células endoteliales corneales.

Las terapias focales incluyen la crioterapia y la TTT. La crioterapia sigue siendo un tratamiento eficaz y regularmente usado para tumores pequeños y medianos en regiones periféricas de la retina e incluso para siembras prerretinianas. Una modalidad llamada “quimio-crio” mejora la disponibilidad intraocular de los agentes administrados por QIV. Las complicaciones asociados a la crioterapia incluyen atrofia coriorretiniana, hemorragia, tracción y rara vez desprendimiento de retina exudativo o regmatógeno. La TTT con láser

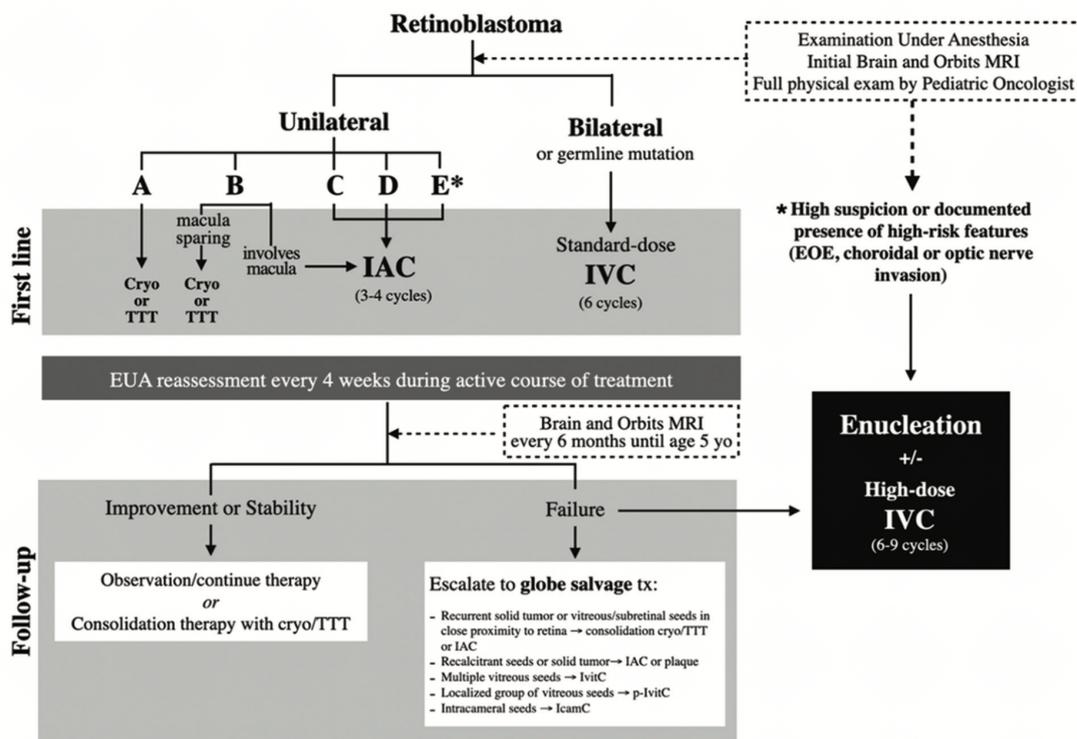
diodo ha reemplazado al fotocoagulación láser en las terapias modernas del retinoblastoma. La TT es usada en tumores pequeños cercanos al polo posterior y periferia media de la retina. Algunas complicaciones asociadas a TTT incluyen atrofia iridiana, sinequias anteriores y posteriores, catarata focal. Raramente se asocia a oclusión de vena retiniana, hemorragia vítrea, neovascularización retiniana, tracción vitreoretiniana y desprendimiento de retina.

La radioterapia externa o EBRT fue anteriormente usada para el salvamento ocular, sin embargo ha caído en desuso debido a la introducción de terapias más efectivas y con menos efectos secundarios. El efecto secundario más serio de EBRT incluye la formación de segundos tumores primarios en el sitio de radiación especialmente en pacientes con retinoblastoma germinal. El riesgo reportado ha sido de hasta 53% al cumplir 50 años de edad. El segundo cáncer más comúnmente observado posterior a EBRT es el osteosarcoma. Por otro lado la braquiterapia, resulta conveniente debido a que la dosis de baja tasa es administrada de forma local. La indicación actual de la braquiterapia incluye el tratamiento secundario de tumores medianos (≤ 16 mm de diámetro basal y ≤ 9 mm de grosor) quimioresistentes o con siembras próximas al tumor. La braquiterapia también puede ser usada para tratar tumores o siembras del segmento anterior. Los efectos secundarios más relevantes de la braquiterapia incluyen la formación de catarata, maculopatía por radiación, papilopatía por radiación y hemorragia vítrea.

A pesar de los grandes avances en el tratamiento moderno del retinoblastoma, la enucleación permanece entre las opciones actuales. Generalmente se reserva para los tumores grupo E por ICRB que son grandes o cuando existe visualización limitada por opacidad de medios, sospecha de extensión extraocular o de invasión a nervio óptico o coroides. Además es el método de elección cuando existe falla a cualquier tratamiento previo. Es necesaria la rehabilitación protésica para evitar condiciones adversas cosméticas y funcionales.

En la Tabla 1 se presenta un algoritmo que condensa la preferencia de tratamiento de tres centros de referencia de retinoblastoma con el objetivo de sintetizar las terapias actuales, así como para guiar al equipo multidisciplinario en el tratamiento de un paciente con retinoblastoma.

Treatment Algorithm for Retinoblastoma based on laterality and ICRB stage



Cryo, cryotherapy; EOE, extra ocular extension; EUA, examination under anesthesia; IAC, intraarterial chemotherapy; IcamC, intracameral chemotherapy; IVC, intravenous chemotherapy; IvtIC, intravitreal chemotherapy; MRI, magnetic resonance imaging; p-IvtIC, precision intravitreal chemotherapy; TTT, transpupillary thermotherapy; tx, treatment; yo, years-old.

Tabla 1. Tratamiento Moderno del Retinoblastoma. Algoritmo terapéutico para retinoblastoma basado en lateralidad y estadio por Clasificación Internacional de Retinoblastoma (ICRB). (Ancona-Lezama D, Dalvin LA, Shields CL. Modern treatment of retinoblastoma: A 2020 review. Indian J Ophthalmol. 2020 Nov;68(11):2356-2365. doi: 10.4103/ijjo.IJO_721_20. PMID: 33120616; PMCID: PMC7774148.)

Sección 2

Información Insuficiente del Retinoblastoma en México

México presenta diferencias polarizantes entre sus regiones geográficas. La disparidad económica, social y en salud, emula los panoramas presentes en el manejo del retinoblastoma. Desafortunadamente, los reportes previos proporcionan información demográfica incompleta, impidiendo un análisis por subgrupos. Autores han sugerido previamente la creación de un registro nacional para documentar, seguir y analizar los casos de retinoblastoma con carácter urgente.

Índice de Desarrollo Humano (HDI) como indicador para el retinoblastoma.

El HDI es una medida creada por un esfuerzo colaborativo de las Naciones Unidas que mide el desarrollo humano de cada país. Este índice integra tres aspectos esenciales de una población: salud, educación y economía. Este índice ha sido previamente ligado a la curabilidad del retinoblastoma. Sin embargo, considerar un país como un todo puede subestimar las diferencias entre regiones, especialmente aquellas pobremente representadas por el HDI nacional. El último reporte nacional en México comprende información de 2,456 municipios y reporta una diferencia de 2.5 veces entre los primeros y últimos lugares.

Disponibilidad de Especialistas y Centros de Tercer Nivel en México

Existe una disparidad en la distribución de oftalmólogos por entidad federativa en México, existiendo 894 oftalmólogos en el primer lugar y 15 en el último. Adicionalmente, el número de hospitales también difiere significativamente por entidad. Los estados con mayor acceso a la salud registraban 7 hospitales por cada 100,000 habitantes mientras que el estado con

menor acceso registraba únicamente 1 hospital por cada 100,000 habitantes. Esta cifra es similar para centros quirúrgicos. Únicamente existen 6 especialistas en oncología ocular en el país y existen pocos centros certificados con disponibilidad de todas las terapias modernas para el retinoblastoma.

La Tabla 2 resume los retos y posibles soluciones para mejorar la atención de retinoblastoma en México.

Challenge	Possible solutions
Differences in retinoblastoma (Rb) incidence, HDI, health resources, and professional availability among federal states	<ol style="list-style-type: none"> 1. Promoting universal eye health coverage 2. Specific direction of health resources to the most vulnerable states 3. Twinning and telemedicine
Insufficient data and lack of a subgroup analysis of Rb outcomes per federal state	<ol style="list-style-type: none"> 1. Encompassing all public and private institutions from different federal states in existing or new national registries 2. Modification of registries to allow for complete demographic data and subsequent subgroup analysis
Insufficient medical knowledge, delayed Rb diagnosis, metastatic disease at diagnosis, and cancer therapy abandonment	<ol style="list-style-type: none"> 1. Strengthening Rb programs in general medicine academic formation 2. Maintenance and stimulation of Rb awareness campaigns for the medical and general population 3. Promoting universal eye health coverage 4. Vigilance and timewise intervention in cases with risk of therapy abandonment
Maternal-fetal programs and new universal health coverage	<ol style="list-style-type: none"> 1. An excellent program (“control del niño sano”) already exists to cover child health from birth to 5 years old; it should be maintained and strengthened 2. Previous universal health programs have successfully covered Rb; this coverage should be maintained and strengthened

Tabla 2. Retos y posibles soluciones para mejorar la atención del retinoblastoma en México. (Garza-Garza LA, Ruiz-Lozano RE, Rebolledo-Méndez G, Ibarra-Nava I, Morales-Garza HJ, Ancona-Lezama D. Challenge of Retinoblastoma in Mexico in 2020: Perspectives and Solutions. *J Ophthalmol.* 2020 Aug 10;2020:1953602. doi: 10.1155/2020/1953602. PMID: 32850140; PMCID: PMC7439193.)

Al finalizar esta revisión, se encontró que México es un país de contrastes en cuanto al manejo del retinoblastoma. Un registro de enfermedad deficiente, médicos con conocimientos insuficientes o desactualizados, y una amplia variación entre estratos socioeconómicos a nivel micro y macroeconómico actúan en conjunto para producir resultados negativos y, francamente, inaceptables al compararse con los estándares internacionales y aquellos de

países en situaciones similares a México. Es necesario que el país invierta en mejorar tanto el acceso a los servicios de salud como la calidad de la educación formativa y continua de sus médicos, además de promover la formación de más especialistas y centros de investigación bien financiados para poder ofrecer atención de tercer nivel a cualquier paciente en cualquier lugar.

Sección 3

La QIA primaria fue el tratamiento primario en cuatro (66 %) pacientes (pacientes 1-4), y la QIA secundaria fue necesaria después de la quimioterapia intravenosa (QIV) en dos (34 %) pacientes (pacientes 5 y 6). Cuatro (66%) ojos completaron con éxito la QIA con una media de 3,75 sesiones (rango 3-5). Los pacientes 1 y 2 presentaron variaciones anatómicas que impidieron el cateterismo de la arteria oftálmica (AO). Estos pacientes resultaron en enucleación y permanecen libres de enfermedad al último seguimiento. Se encontraron tres eventos adversos, incluyendo vasoespasma reversible de la OA (paciente 4), hemorragia vítrea (paciente 4) y una hemorragia retiniana leve (paciente 3). El paciente 3 tuvo una respuesta completa después de 4 sesiones de IAC y permanece libre de enfermedad. Los pacientes 4, 5 y 6 mostraron una respuesta parcial que requirió tratamiento adicional (IVC sola en el paciente 5, IVC con quimioterapia intravítrea (QIvit) en el paciente 4 y QIvit sola en el paciente 6). A pesar de los eventos oculares adversos, todos los pacientes lograron salvar el globo ocular y permanecen libres de enfermedad. En la tabla 3 se puede consultar un resumen de las características de los pacientes y los hallazgos.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6
Age (months)	14	23	33	37	11	11
Gender	Male	Female	Female	Female	Female	Male
Laterality	Unilateral	Unilateral	Unilateral	Unilateral	Bilateral (IAC in OS)	Bilateral (IAC in OS)
ICRB stage	E	E	E	D	D	NA

Visual Acuity	Fix & Follow	No Fix & Follow	Light perception	Hand movements	Fix & Follow	Fix & Follow
1° or 2° therapy	1°	1°	1°	1°	2°	2°
Previous treatment	None	None	None	None	IVC	IVC
IAC sessions	1	1	4	5	3	3
Response	Non-canalization	Non-canalization	Complete response	Partial response	Partial response	Partial response
Complications	Non-canalization	Non-canalization	Retinal hemorrhage	Reversible vasospasm of the ophthalmic artery and vitreous hemorrhage	None	None
Further treatment	Enucleation	Enucleation	None	IVC and IVitC	IVC	IvitC
Outcome	DFS	DFS	DFS and GS	DFS and GS	DFS and GS	DFS and GS

Tabla 3. Quimioterapia Intraarterial (QIA) para Retinoblastoma en el Norte México: Estudio retrospectivo de serie de casos en un centro de referencia. Resumen de pacientes sometidos a quimioterapia intraarterial (QIA) para retinoblastoma. OS: Ojo izquierdo. ICRB: Clasificación Internacional de Retinoblastoma. QIV: quimioterapia sistémica. QIvit: Quimioterapia intravítrea. SLE: supervivencia libre de enfermedad hasta la fecha. SG: salvamento del globo. (Ancona-Lezama D, Garza-Garza LA, Bastán-Fabián D, Figueroa-Sánchez JA, Morales-Garza HJ, Ruiz-Lozano RE, Garza-Durón R. Intraarterial Chemotherapy for Retinoblastoma: Safety, Efficacy, and Feasibility in Mexico. En proceso de publicación.)

Capítulo 6: Análisis y Discusión de Resultados

El manejo del retinoblastoma ha experimentado una notable evolución, tornándose progresivamente más complejo. (Shields et al., 2013) El tratamiento moderno requiere de la colaboración de un equipo multidisciplinario con el objetivo compuesto de preservar la vida, salvar el órgano y potenciar la función visual. (Shields & Shields, 2010) Ello implica el complejo arte de realizar un diagnóstico correcto y oportuno, el cuál se dificulta por presentaciones atípicas.

La presentación ‘clásica’ del retinoblastoma se asocia con leucocoria y la presencia de una tumoración intraocular amarillenta con vasos nutricios. Sin embargo, presentaciones atípicas como el retinoblastoma infiltrativo difuso ocurren aproximadamente en el 2% de casos. (Traine et al., 2016) El diagnóstico de retinoblastoma infiltrante difuso constituye un reto, debido a que se enmascara como otras condiciones inflamatorias, infecciosas o traumáticas ocasionando que solo el 44% de los casos sean diagnosticados correctamente. (Traine et al., 2016)

El autor de esta tesis y sus colaboradores reportaron el caso de una niña de 4 años originaria del Norte de México con un desprendimiento de retina unilateral cuyo ultrasonido reflejaba una ausencia de masa tumoral y una configuración peculiar enroscada y engrosada que hacía recordar un ‘rol de canela’. (Ancona-Lezama et al., 2021) Debido a la alta sospecha de retinoblastoma atípico y al mal pronóstico visual, se decidió optar por la enucleación con el fin de proteger la vida.

El análisis patológico confirmó que se trataba de un retinoblastoma infiltrativo difuso sin factores de alto riesgo (extensión extraocular, invasión retrolaminar del nervio óptico e

infiltración masiva de coroides), razón por la cuál no fue necesario indicar quimioterapia adyuvante u otra terapia complementaria. De ser diagnosticada de forma más tardía, o peor aún, de haber sido intervenida con cirugía intraocular, el cáncer se hubiera diseminado poniendo en riesgo la vida de la paciente.

Este lamentable escenario se replicó en otro caso reportado en esta tesis, donde la edad atípica de más de 7 años en una niña del Norte de México provocó que el oftalmólogo de primer contacto no sospechara inicialmente retinoblastoma, siendo sometida a un procedimiento quirúrgico filtrante que provocó filtración al compartimento extraocular, elevando insospechadamente el riesgo de diseminación sistémica y muerte. (Domínguez-Varela et al., 2022)

La niña eventualmente fue tratada por un equipo multidisciplinario con exenteración conservadora y quimioterapia sistémica altas dosis. (Domínguez-Varela et al., 2022) La ocurrencia de ambos casos considerados raros en un periodo de tiempo corto sugiere que los casos avanzados y atípicos de retinoblastoma conforman un problema actual en México que amerita ser atendido prioritariamente.

Parte de esta problemática es la elevada tasa de mortalidad del retinoblastoma en México, la cual se encuentra entre 9.1-16%, una cifra similar a la mayoría de países de América Latina. (Ramírez-Ortiz et al., 2017) (Garza-Garza et al., 2020) Esta estadística es deplorable si se toma en cuenta la alta tasa de curación que se ha alcanzado en países de ingresos altos y algunos países de ingresos medios y bajos como Argentina. (Canturk et al., 2010) (Garza-Garza et al., 2020)

Por las razones previamente mencionadas, y considerando que en el país el cáncer es la principal causa de muerte en niños entre 5 y 9 años, una inspección minuciosa de la problemática es una labor fundamental y prioritaria. (Ramírez-Ortiz et al., 2017) (Garza-Garza et al., 2020)

Un análisis de datos revela una disparidad en salud entre las entidades federativas de la república mexicana. (Ramírez-Ortiz et al., 2017) Sin embargo, la información limitada e insuficiente impide un análisis minucioso por subgrupos, evitando identificar datos cruciales para atender regiones en riesgo. (Ramírez-Ortiz et al., 2017)

Para ello, se ha sugerido realizar un registro nacional multicéntrico con el fin de documentar, dar seguimiento y analizar todos los casos de retinoblastoma lo cuál permitirá definir estrategias para abordar los problemas más prioritarios. (Rodríguez-Galindo et al., 2008) La distribución desigual de bienestar se refleja en indicadores como el índice de desarrollo humano (HDI), el cuál ha sido calculado para cada municipio que conforma a México. (Marcia, 2014)

Este análisis que agrupa tres aspectos esenciales de una población: salud, educación y economía, ha reflejado gran disparidad entre municipios mexicanos. (Marcia, 2014) Además, la falta de subespecialistas, actualización en médicos de primer contacto y programas de salud pública que brinden tratamiento integral constituyen otros obstáculos a ser atendidos según la experiencia de países que han conseguido disminuir la mortalidad en retinoblastoma. (Chantada, 2011)

En el artículo publicado por el autor de esta tesis y colaboradores, se abordan soluciones potenciales para estos problemas actuales. (Garza-Garza et al., 2020) El primero es superar las disparidades geográficas con el uso de recursos humanos y tecnológicos aplicados en salud para mejorar la disponibilidad y disminuir el tiempo de espera, un ejemplo es la implementación generalizada de telemedicina.

Otra alternativa sería implementar cobertura universal a la salud ocular, como lo plantea la iniciativa global VISION 2020 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo cuál promovería la atención de enfermedades oculares comunes, incluyendo al retinoblastoma. (Toit et al., 2013)

Otra posible estrategia sería reforzar la educación médica en personal de primer contacto y público en general. Esfuerzos previos como el programa del Grupo Mexicano de Retinoblastoma (RtbMex) desarrollaron en el pasado trabajos iniciales de educación masiva, sin embargo el desconocimiento prevaleció en médicos del sur de México. (Nava, 2007)

Finalmente, se propuso también la consultoría por instituciones hermanas, llamada ‘Twinning’ en inglés, el cuál es un enfoque novedoso que tiene como objetivo fomentar alianzas y participación colaborativa entre centros especializados en cáncer pediátrico para mejorar la práctica médica, implementar procesos, optimizar recursos y fomentar la investigación. (Rodríguez-Galindo et al., 2008) (World Health Organization, 2020)

Lamentablemente, inclusive en un escenario perfecto donde los pacientes sean diagnosticados oportunamente, queda la duda del siguiente paso a tomar en el algoritmo de manejo, el tratamiento. Si bien ya existen tratamientos avanzados, muy por encima de la arcaica

enucleación como primera opción, que brindan curación y salvamento del ojo, en México no son aún parte de la oferta básica y de primera línea para los pacientes. (Garza-Garza et al., 2020) (Ancona-Lezama et al., 2020) Una de estas opciones es la QIA.

En 1990, Akihiro Kaneko reportó su técnica pionera de infusión intraarterial de quimioterapia para el tratamiento de retinoblastoma intraocular. Desde entonces, esta modalidad ha sido perfeccionada y ahora ocupa un rol importante en el tratamiento moderno del retinoblastoma, particularmente para casos avanzados intraoculares. (Munier et al., 2019) Sin embargo, la QIA es un tratamiento complejo y costoso que requiere de una sala de procedimientos endovasculares y un neurocirujano endovascular o radiólogo intervencionista experimentados.

Debido a los costos y entrenamiento requeridos, la QIA permanece siendo una terapia poco factible en países de ingresos medios o bajos, como México. (Manjandavida et al., 2019) Comparada con la QIV, la QIA resulta en una dosis 10 veces mayor dirigida directamente al ojo afectado y esta concentración permite la curación de casos avanzados de retinoblastoma que de otra manera hubieran requerido enucleación. (Manjandavida et al., 2019)

Según el saber y entender del autor de esta tesis y sus colaboradores, solo un centro ha informado previamente su experiencia con la QIA para retinoblastoma en México, como parte de un protocolo de tratamiento para casos resistentes/ progresivos (Leal-Leal et al., 2016) Esta es una situación alarmante y desesperanzadora considerando la enorme necesidad en el país de mejores tratamientos y más especialistas. (Garza-Garza et al., 2020)

No obstante, se demostró su eficacia al obtener respuestas completas en 5/11 casos bilaterales y en un ojo sin respuesta previa a fototerapia más quimioterapia intravenosa (Leal-Leal et al., 2016); además, se logró una tasa de rescate de globo ocular del 55%, lo cual pudiera ser atribuible a estadios ICRB más tempranos informados en su serie. Esas cifras son similares a las reportadas por centros de referencia más grandes, mejor equipados, y con más pacientes. (Leal-Leal et al., 2016)

En cuanto a la seguridad de la QIA, existe un reporte de un caso de isquemia cerebral, evento adverso que no fue observado en esta cohorte; empero, se observaron pocos efectos adversos en los casos exitosos. Por otro lado, el difícil acceso de la arteria oftálmica impidió la canalización exitosa y administración de QIA en un número significativo de pacientes (3/14). (Leal-Leal et al., 2016)

Afortunadamente, la QIA puede realizarse por diversas vías, situación que pudiera facilitar la intervención en pacientes en quienes se dificulte la administración por la vía tradicional, como en la cohorte de Leal-Leal et al (2016). Técnicas como la oclusión con globo de Yamane et al (Sweid et al., 2020), también conocida como el método japonés, y la aplicación vía colaterales de la arteria meníngea media (AMM) hacia la oftálmica (Sweid et al., 2020) han demostrado resultados equiparables a la técnica “original”.

Suzuki et al (2011) reportaron una tasa de efectividad del 98.8% en una muestra de 408 ojos y un total de 1452 intervenciones, así como una tasa de salvamento de globo ocular similar a las reportadas por Shields et al. y Abramson et al. (Sweid et al., 2020), siendo del 100% en pacientes del grupo A, 88% en el grupo B, 65% para el grupo C, 45% en el grupo D, y del 30% en el grupo E. (Suzuki et al., 2011)

Otra alternativa es el uso de la arteria carótida externa (ACE). Bertelli et al (2016) demostraron que el uso de la ACE para introducir los quimioterapéuticos es igual de seguro y efectivo que la QIA tradicional; la infusión del tratamiento por medio de la ACE logró reducir entre 80-100% el tamaño tumoral en el 77.8% (exclusivamente ACE) y el 88.2% (ACE/arteria oftálmica, AO) de las intervenciones (contra 90.4% exclusivamente AO) realizadas en su estudio. (Bertelli et al., 2016)

Empero, los estudios previamente mencionados no cuentan con un tamaño de muestra estadísticamente significativo como para poder extrapolar sus conclusiones. (Sweid et al., 2020) No obstante, se pueden usar como una base sobre la cual futuras investigaciones puedan apoyarse para solidificar a las vías alternativas como una opción completamente viable en pacientes en quienes la QIA tradicional no es factible.

Adicional a la dificultad inherente de la QIA, otro problema que enfrenta es la necesidad de acceso femoral que se requiere para la aplicación del medicamento en pacientes más pequeños, de 3 meses o menos y/ o de 10 kg o menos. (Sweid et al., 2020) No obstante, Sweid et al. (2020) reportan en una revisión de pacientes de un peso $\leq 10\text{kg}$ (74 ojos, 222 sesiones en total) tratados con QIA, que el factor del peso no corresponde a un predictor independiente de complicaciones o suspensión de la intervención. (Sweid et al., 2020)

Además, se encontró también que la tasa de enucleación en los pacientes tratados con QIA de un peso menor a 10 kg fue significativamente menor comparada con aquellos mayor peso. (Sweid et al., 2020) Esto es de relevancia para el tema dado que, como se ha mencionado

previamente, un diagnóstico temprano conlleva mejores resultados para los pacientes. (Sweid et al., 2020) (Garza-Garza et al., 2020)

Saber que la QIA es segura y altamente eficaz en pacientes de menor peso y/ o edad es un factor clave para permitir que más pacientes tengan acceso a los mejores tratamientos, especialmente estos pacientes que usualmente no serían considerados dado que el peso y la edad son criterios de exclusión en la mayoría de los protocolos de tratamiento de retinoblastoma con QIA. (Sweid et al., 2020)

En términos de la aplicación de esta terapia, la QIA ha estado ganando recepción en todos los centros de referencia a nivel global, y ha ido expandiéndose de inicialmente ser considerada una terapia secundaria de salvamento ocular, a una terapia primaria en casos selectos, particularmente avanzados unilaterales y algunos casos bilaterales. De igual manera, el conocimiento de sus efectos secundarios se ha hecho más evidente conforme esta técnica es más frecuentemente indicada. (Ancona-Lezama et al., 2019) (Dalvin et al., 2018)

Las indicaciones actuales para IAC en retinoblastoma siguen siendo la terapia principal para los casos unilaterales estadios B, C, D, E (sin extensión extraocular o características de alto riesgo) y la terapia secundaria en retinoblastoma unilateral o bilateral después del fracaso previo a tratamiento. (Ancona-Lezama et al., 2020) Las indicaciones de QIA deben estar individualizadas para cada caso en adición a un examen oftalmológico previo completo para descartar enfermedad extraocular y otras contraindicaciones. (Ancona-Lezama et al., 2020) (Manjandavida et al., 2019)

En el presente estudio, aunque se logró salvar el globo en los cuatro (66%) pacientes sometidos a IAC, se necesitó terapia adicional (QIV y QIvit) en tres (75%) de ellos. Los centros más experimentados han informado que las recidivas locales después de la QIA son tan bajas como el 24 %. (Ancona-Lezama et al., 2020) De manera similar a nuestro grupo, se han informado dificultades técnicas con la canalización de la arteria oftálmica hasta en 42 % de los pacientes sometidos a QIA. (Ancona-Lezama et al., 2020) (Leal-Leal et al., 2016)

Como han señalado autores anteriores, la experiencia de un cirujano neurointervencionista podría ser un factor crucial para mejorar los resultados y tratar con éxito los casos difíciles. (Dalvin et al., 2018) La obstrucción o espasmo de la arteria oftálmica puede ser tan bajo como el 3% en QIA. (Dalvin et al., 2018) En esta serie, pese a que 2 sesiones de QIA (13%) presentaron un evento adverso vascular, no prevaleció alguna secuela permanente.

La diferencia en los eventos vasculares adversos entre nuestra serie y los informados por Dalvin y colaboradores probablemente se correlacione con el número de cirugías y la experiencia quirúrgica por lo que se prevé una mejoría en esta cifra en futuros casos. (Dalvin et al., 2018) Finalmente, se logró salvar el globo ocular en los cuatro pacientes sometidos a QIA.

Una limitación de nuestro estudio fue el reducido tamaño muestral; esto pudo deberse a la disparidad en el acceso a la atención médica, a la saturación de los servicios de salud durante la pandemia SARS-Cov-2 (COVID-19) que provocaron que el diagnóstico y el tratamiento se retrasan aún más de lo habitual. (Garza-Garza et al., 2020) Reconocemos que el tamaño muestral recopilado en esta serie inicial es reducido, empero, es nuestro plan a futuro continuar recopilando información acerca de la quimioterapia intraarterial para

retinoblastoma, con el fin de incrementar el tamaño muestral e incluso registrar datos de forma enmascarada y prospectiva para generar estudios de mayor potencia metodológica y estadística.

Capítulo 7: Conclusión

El manejo del retinoblastoma es complejo y cada caso es único, de tal manera que los regímenes de tratamiento deben ser minuciosamente personalizados para las diferentes presentaciones de la enfermedad, tomando en cuenta los recursos disponibles y las particularidades geográficas regionales. Una cooperación estrecha entre el oftalmólogo oncólogo tratante y el equipo multidisciplinario es crítico para conseguir un tratamiento exitoso. La valoración inicial guía el algoritmo de todo el tratamiento. De tal manera, que una secuencia de decisiones durante el curso activo del manejo conlleva un balance entre tratar el tumor y evitar toxicidad innecesaria.

El retinoblastoma continúa siendo un gran reto para México. Más aún, este reto puede ser mayor en regiones específicas del país donde se observa mayor desigualdad. La mortalidad, sobrevida, síntomas de presentación, retraso en el diagnóstico, enfermedad metastásica al diagnóstico y abandono a la terapia son indicadores clínicos que deben ser monitorizados juiciosamente a nivel nacional y subnacional para evaluar el avance en el manejo de esta enfermedad. Adicionalmente, la desigualdad y disparidad en salud, escasez de investigación científica y educación médica subóptima son asuntos preocupantes que deben ser atendidos de forma urgente para mejorar el desenlace de los pacientes con retinoblastoma. Para lograr estos cometidos, es imprescindible dirigir apoyo a la investigación, educación, recursos tecnológicos y profesionales para implementarlos en regiones con mayor necesidad y de esta manera aproximar las brechas existentes en el manejo del retinoblastoma.

La conclusión de esta tesis doctoral aporta conocimiento valioso que apoya la utilidad de la quimioterapia intra-arterial como una terapia novedosa y prometedora para retinoblastoma que puede salvar el globo ocular en casos avanzados. La seguridad del tratamiento de

retinoblastoma requiere un equipo multidisciplinario altamente entrenado que posea las aptitudes técnicas y recursos necesarios para realizar esta modalidad de tratamiento de forma satisfactoria. Si bien la experiencia en México sigue siendo escasa, los recursos en salud deben enfocarse en brindar la mejor atención posible para etapas avanzadas de retinoblastoma, ya que constituye una emergencia que pone en riesgo la vida de un niño. Una coordinación impecable permitirá brindar la mejor oportunidad de preservar la vida, salvar globos oculares y optimizar la visión de pacientes con retinoblastoma en el Norte de México. Esto se puede lograr mediante diversas estrategias que incluyen trabajar con instituciones hermanas con gran experiencia y renombre, de tal manera que esta asociación puede optimizar recursos y mejorar procesos. Del mismo modo, aumentar la conciencia pública y médica sobre el retinoblastoma es crucial para lograr tasas de curación similares a las de países de ingresos más altos. Todas estas acciones pueden ayudar a cerrar la brecha en la disparidad de recursos y atención médica, y por lo tanto, mejorar la supervivencia y la calidad de vida del paciente.

Referencias

- Abramson, D. H., Daniels, A. B., Marr, B. P., Francis, J. H., Brodie, S. E., Dunkel, I. J., & Gobin, P. (2016). Intra-Arterial Chemotherapy (Ophthalmic Artery Chemosurgery) for Group D Retinoblastoma. *PLOS ONE*, 11(1), 1-13. 10.1371/journal.pone.0146582
- Abramson, D. H., Daniels, A. B., Marr, B. P., Francis, J. H., Brodie, S. E., Dunkel, I. J., & Gobin, P. (2016). Intra-Arterial Chemotherapy (Ophthalmic Artery Chemosurgery) for Group D Retinoblastoma. *PLoS One*, 11(1), e0146582. 10.1371/journal.pone.0146582
- Abramson, D. H., Shields, C. L., Munier, F. L., & Chantada, G. L. (2015). Treatment of Retinoblastoma in 2015: Agreement and Disagreement. *JAMA Ophthalmol*, 133(11), 1341-1347. 10.1001/jamaophthalmol.2015.3108
- Alvarado-Castillo, B., Campos-Campos, L. E., & Villavicencio-Torres, A. (2007). Prevalencia de retinoblastoma del 2002 al 2006 en una unidad médica de alta especialidad. *Rev Mex Oftalmol*, 81(6), 336-339.
- Canturk, S., Qaddoumi, I., Khetan, V., Furmanchuk, A., Antoneli, C. B., Sultan, I., Kebudi, R., Sharma, T., Rodríguez-Galindo, C., Abramson, D. H., & Chantada, G. L. (2010). Survival of retinoblastoma in less-developed countries impact of socioeconomic and health-related indicators. *British Journal of Ophthalmology*, 94(11), 1432-1436. 10.1136/bjo.2009.168062
- Chantada, G., Fandiño, A., Manzitti, J., Urrutia, L., & Schwartzman, E. (1999). Late diagnosis of retinoblastoma in a developing country. *Archives of Disease in Childhood*, 80(2), 171-174. 10.1136/adc.80.2.171
- Chantada G;Doz F;Antoneli CB;Grundy R;Clare Stannard FF;Dunkel IJ;Grabowski E;Leal-Leal C;Rodríguez-Galindo C;Schvartzman E;Popovic MB;Kremens B;Meadows AT;Zucker JM; (n.d.). A proposal for an International Retinoblastoma

- Staging System. *Pediatric blood & cancer*. 2006 Nov;47(6):801-5. doi: 10.1002/pbc.20606.
- Fabian, I. D., Reddy, A., & Sagoo, M. S. (n.d.). Classification and staging of retinoblastoma. *Community eye health*. 2018;31(101):11-13. PMID: 29915461; PMCID: PMC5998397.
- Fabian, I. D., Onadim, Z., Karaa, E., Duncan, C., Chowdhury, T., Scheimberg, I., Ohnuma, S.-I., Reddy, M. A., & Sagoo, M. S. (2018, January 11). The management of retinoblastoma. *Nature News*. Retrieved October 1, 2022, from 37, 1551–1560 (2018) 10.1038/s41388-017-0050-x
- Fajardo-Gutiérrez, A., Rendón-Macías, M. E., & Mejía-Aranguré, J. M. (2011). Cancer epidemiology in mexican children. Overall results. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011, 49(1), 43-70. 23383475
- Gündüz, K., Günalp, İ., Yalçındağ, N., Ünal, E., Taçyıldız, N., Erden, E., & Geyik, P. Ö. (2004). Causes of chemoreduction failure in retinoblastoma and analysis of associated factors leading to eventual treatment with external beam radiotherapy and enucleation. *Ophthalmology*, 111(10), 1917-1924. 10.1016/j.ophtha.2004.04.016
- Jimenez, I., & et al. (n.d.). Craniofacial second primary tumors in patients with germline retinoblastoma previously treated with external beam radiotherapy: A retrospective institutional analysis. *Pediatric and Blood Cancer*. 67 (4) 2020: DOI 10.1002/pbc.28158
- Kivelä, T. (2009). The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: retinoblastoma, an issue of birth and death. *British Journal of Ophthalmology*, 2009(93), 1129-1131. 10.1136/bjo.2008.150292

- Manjandavida, F. P., Stathopoulos, C., Zhang, J., Honavar, S. G., & Shields, C. L. (2019). Intra-arterial chemotherapy in retinoblastoma – A paradigm change. *Indian J Ophthalmol*, 67(6), 740–754. 10.4103/ijjo.IJO_866_19
- Munier, F. L., Beck-Popovic, M., Chantada, G. L., Cobrinik, D., Kivelä, T. T., Lohmann, D., Maeder, P., Moll, A. C., Carcaboso, A. M., Moulin, A., Schaiquevich, P., Bergin, C., Dyson, P. J., Houghton, S., Puccinelli, F., Vial, Y., Gaillard, M.-C., & Stathopoulos, C. (n.d.). Conservative management of retinoblastoma: Challenging orthodoxy without compromising the state of Metastatic Grace. "alive, with good vision and no comorbidity". *Progress in Retinal and Eye Research*. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1350946218300739>
- Pérez-Cuevas, R., Doubova, S. V., Zapata-Tarres, M., Flores-Hernández, S., Frazier, L., Rodríguez-Galindo, C., Cortés-Gallo, G., Chertorivski-Woldenberg, S., & Muñoz-Hernández, O. (2013). Scaling up cancer care for children without medical insurance in developing countries: The case of Mexico. *Pediatr Blood Cancer*, 60(2), 196-203. 10.1002/pbc.24265
- Ramírez-Ortiz, M. A., Lansingh, V. C., Eckert, K. A., Haik, B. G., Phillips, B. X., Bosch-Canto, V., González-Pérez, G., Villavicencio-Torres, A., & Etulain-González, A. (2017). Systematic review of the current status of programs and general knowledge of diagnosis and management of retinoblastoma. *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México*, 74(1), 41-54. 10.1016/j.bmhime.2017.12.001
- Rivera-Luna, R., Zapata-Tarres, M., Shalkow-Klincovstein, J., Velasco-Hidalgo, L., Olaya-Vargas, A., Finkelstein-Mizrahi, N., Cárdenas-Cardós, R., & Aguilar-Ortiz, M. R. (2017). The burden of childhood cancer in Mexico: Implications for low- and middle-income countries. *Pediatr Blood Cancer*, 64(6). 10.1002/pbc.26366

- Scelfo, C., Francis, J. H., Khetan, V., Jenkins, T., Marr, B., Abramson, D. H., Shields, C. L., Pe'er, J., Munier, F., Berry, J., Harbour, J. W., Yarovoy, A., Lucena, E., Murray, T. G., Baghia, P., Paysse, E., Tuncer, S., Chantada, G. L., Moll, A. C., ... Ramirez-Ortiz, M. A. (2017). An international survey of classification and treatment choices for group D retinoblastoma. *International Journal of Ophthalmology*, 10(6), 961–967. 10.18240/ijo.2017.06.20
- Scheffler, A. C., & Kim, R. S. (2018). Recent advancements in the management of retinoblastoma and uveal melanoma. *F1000Res*, 7(2018), 476. 10.12688/f1000research.11941.1
- Shields, C. L., Bianciotto, C. G., Jabbour, P., Ramasubramanian, A., Lally, S. E., Griffin, G. C., Rosenwasser, R., & Shields, J. A. (2011). Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: report No. 1, control of retinal tumors, subretinal seeds, and vitreous seeds. *Arch Ophthalmol*, 129(11), 1399-1406. 10.1001/archophthalmol.2011.150
- Shields, C. L., Jorge, R., Say, E. A. T., Magrath, G., Alset, A., Caywood, E., Leahey, A. M., Jabbour, P., & Shields, J. A. (2016). Unilateral Retinoblastoma Managed With Intravenous Chemotherapy Versus Intra-Arterial Chemotherapy. Outcomes Based on the International Classification of Retinoblastoma. *Asia Pac J Ophthalmol*, 5(2), 97-103. 10.1097/APO.0000000000000172
- Shields, C. L., Manjandavida, F. P., Lally, S. E., Pieretti, G., Arepalli, S. A., Caywood, E. H., Jabbour, P., & Shields, J. A. (2014). Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in 70 eyes: outcomes based on the international classification of retinoblastoma. *Ophthalmology*, 121(7), 1453-1460. 10.1016/j.ophtha.2014.01.026
- Shields, C. L., Mashayekhi, A., Au, A. K., Czyz, C., Leahey, A., Meadows, A. T., & Shields, J. A. (2006). The International Classification of Retinoblastoma predicts

chemoreduction success. *Ophthalmology*, 113(12), 2276-2280.
10.1016/j.opthta.2006.06.018

Shields, J. A., Shields, C. L., & Sivalingam, V. (1989). Decreasing Frequency of Enucleation in Patients With Retinoblastoma. *American Journal of Ophthalmology*, 108(2), 185-188. 10.1016/0002-9394(89)90015-9

Skalet, A. H., Gombos, D. S., Gallie, B. L., Kim, J. W., Shields, C. L., Marr, B. P., Plon, S. E., & Chévez-Barrios, P. (n.d.). Screening children at risk for retinoblastoma: Consensus report from the American Association of Ophthalmic Oncologists and pathologists. *Ophthalmology*. 125 (3), 2018: 453-458. DOI 10.1016/j.opthta.2017.09.001

Wong, F. L. (1997). Cancer Incidence After Retinoblastoma Radiation Dose and Sarcoma Risk. *JAMA*. 278(15):1262–1267. doi:10.1001/jama.1997.03550150066037