



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

QUIMIOTERAPIA INTRAARTERIAL VS QUIMIOTERAPIA
INTRAVENOSA, OPCIONES TERAPÉUTICAS EN EL
RETINOBLASTOMA

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: KAROL MICHELLE MALDONADO JIMÉNEZ

RENATA ELIZABETH MALDONADO TORRES

DIRECTOR: DR. RUBÉN DARÍO CANDO DUCHITANGA

CUENCA - ECUADOR

2020

*Yo me gradué en
los 50 años de La Cato!
... y sostuve la Universidad*

Me complace expresar mi gratitud a mi madre, que con la serenidad de aceptar aquello que no pudo ser cambiado, la fortaleza al tomar decisiones, su sabiduría para buscar a los mejores profesionales, y su fe inextinguible, me salvó, forjando la persona que soy.

Hago extensivo mi agradecimiento a todo el equipo médico que me atendió con dedicación, esfuerzo y sensibilidad. Estoy convencida que sin ellos no estaría viva.

La mejor medicina de todas es enseñarle a la gente cómo no necesitarla

- Hipócrates

El camino al éxito no es sencillo, está lleno de dificultades y cada una de ellas es más llevadera cuando hay amor a nuestro lado, gracias a mi Padre que jamás perdió su fe en mí y por heredarme tan hermosa vocación, a mi madre que siempre espera con sus brazos abiertos, a Juan Diego por ser incondicional y acompañarme en este camino. Renata, Dios es quien escoge nuestros caminos y sé que él nos quería juntas, gracias por ser la mejor colega.

El buen médico trata la enfermedad; el gran médico trata al paciente que tiene la enfermedad.

-William Osler.

Contenido

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
CAPÍTULO I	3
1. INTRODUCCIÓN	3
CAPÍTULO II	6
2. FUNDAMENTO TEÓRICO	6
2.1. Concepto	6
2.2. Incidencia	6
2.3. Etiología y fisiopatología	6
2.4. Factores de riesgo	7
2.5. Diagnóstico	8
2.6. Clínica	11
2.7. Exámenes complementarios	13
2.8. Tratamiento	14
2.9. Manejo de enfermedad extraocular	21
2.10. Tratamiento del retinoblastoma en el Ecuador	21
2.11. Seguimiento	22
2.12. Pronóstico	22
CAPÍTULO III	24

3. OBJETIVOS	24
CAPÍTULO IV.	25
4. METODOLOGÍA	25
4.1. Diseño de estudio	25
4.2. Tipos de estudios	25
4.3. Criterios de exclusión e inclusión	25
4.4. Métodos e instrumentos para obtener la información	25
4.5. Proceso de recopilación y extracción de datos	26
4.6. Síntesis de resultados	26
CAPÍTULO V.	27
5. RESULTADOS	27
5.1. Caracterización de artículos científicos	27
5.2. Tasa de éxito de la quimioterapia intraarterial e intravenosa en base al estadio tumoral del Retinoblastoma	29
5.3. Complicaciones sistémicas y locales de la quimioterapia intraarterial e intravenosa como tratamiento de retinoblastoma	32
CAPÍTULO VI.	37
6. DISCUSIÓN	37
6.1. Limitaciones	40
6.2. Implicaciones	40
CAPÍTULO VII.	41

7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	41
7.1. Conclusiones	41
7.2. Recomendaciones	41
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	42

RESUMEN

Antecedentes: El retinoblastoma es un tumor intraocular maligno con alta morbimortalidad en países en vías de desarrollo. La quimioterapia intraarterial (IAC) y la quimioterapia intravenosa (IVC) son sus tratamientos principales, cuya efectividad mantiene controversia.

Objetivo general: Comparar la quimioterapia intraarterial y la quimioterapia intravenosa como opciones terapéuticas en el retinoblastoma.

Materiales y métodos: Revisión sistemática bibliográfica, a base de estudios de los últimos 15 años, Quintil 1 a 3, idioma español e inglés, encontrados en PubMed, Redalyc, Scielo, Cochrane, con pacientes diagnosticados de retinoblastoma, sometidos a quimioterapia IAC y IVC.

Resultados: Acorde a la Clasificación Internacional, en el grupo D expuesto a IAC, las cifras de éxito fueron entre el 100% a 67%; en comparación al 47% a 71% para IVC. Con la Clasificación de Reese-Ellsworth, la IAC tuvo un mayor rescate del globo en el estadio V (80,5%), mientras que la IVC presentó un 43%. Las complicaciones sistémicas más frecuentes tras las terapias fueron hematológicas y náusea y vómito; con respecto a las complicaciones locales predominaron con la IAC el edema palpebral, hemorragia intraocular y desprendimiento de retina; este último se presentó también con la IVC seguido de retinopatía y atrofia coriorretiniana.

Conclusiones: La IVC puede ser inferior a la IAC como terapéutica de retinoblastoma, siendo esta última la que mayor tasa de preservación del globo ocular presenta en el grupo E y en el estadio V. Las complicaciones sistémicas predominaron en la IVC; las locales en IAC con mayor variabilidad.

Palabras claves: Retinoblastoma, Quimioterapia intravenosa, Quimioterapia intraarterial.

ABSTRACT

Background: Retinoblastoma is a malignant intraocular tumor with high morbidity and mortality in developing countries. Intra-arterial (IAC) and venous (IVC) chemotherapy are its main treatments; the effectiveness of both is still controversial.

General objective: To compare intraarterial and intravenous chemotherapy as therapeutic options in retinoblastoma.

Materials and methods: Systematic bibliographic review, based on studies from the last 15 years, Quintile 1 to 3, Spanish and English language, found in PubMed, Redalyc, Scielo, Cochrane; including patients diagnosed with retinoblastoma, submitted to IAC and IVC chemotherapy.

Results: According to the International Classification, in group D exposed to IAC, the success figures between 100% and 67%; compared to 47% to 71% with IVC. Using the Reese-Ellsworth Classification, the IAC had a greater eyeball rescue in stage V (80.5%), while the IVC presented 43%. The most frequent systemic complications after the therapies were hematological and nausea and vomiting; the predominant local complications with IAC were eyelid edema, intraocular hemorrhage and retinal detachment; this last one also presented with IVC followed by retinopathy and chorioretinal atrophy.

Conclusions: IVC may be inferior to IAC as a treatment for retinoblastoma, since IAC has the highest rate of preservation of the ocular globe in group E and in stage V. Systemic complications predominate in IVC; the local ones in IAC with greater variability.

Key words: Retinoblastoma, Intravenous chemotherapy, Intraarterial chemotherapy.

CAPÍTULO I.

1. INTRODUCCIÓN

El retinoblastoma es un tumor embrionario originado en la retina inmadura. En la actualidad, esta enfermedad afecta a aproximadamente 1 de cada 15.000-20.000 menores de 5 años, convirtiéndola en la neoplasia maligna intraocular primaria más común en la infancia. Aproximadamente cerca de nueve mil casos nuevos al año se reportan en países occidentales, siendo una enfermedad que no discrimina ni raza, grupo étnico o sexo. A partir de sus formas de presentación, se sabe que aproximadamente el 75% de los niños con retinoblastoma tienen enfermedad unilateral, mientras que más del 20% tienen una ocurrencia bilateral (1,2).

Desde el año 1809, ésta enfermedad causó atención en un gran número de científicos quienes disputaban su etiología y letalidad. El Doctor Frederich Verhoeff es quien funda su nombre al definir que el tumor surge de células primitivas de la retina. A lo largo de los años el cirujano James Wardrop establece el riesgo que tiene de extenderse al nervio óptico y cerebro, e incluso hacer metástasis. Con el fin de dar una solución a este padecimiento, hasta 1990, el retinoblastoma es tratado mediante dos técnicas principales, la enucleación y la radiación de haz externo, dos métodos asociados con diversas complicaciones (1,3).

Con esta incidencia y los efectos secundarios tóxicos graves causados por esos tratamientos se vio la necesidad de reemplazarlos con tratamientos conservadores de primera línea; la quimioterapia intraarterial y la quimioterapia intravenosa (1).

Estos tratamientos fueron descritos por primera vez entre 1950 y 1953. La quimioterapia intraarterial involucra la inyección de melfalán, topotecán o carboplatino directamente en la arteria oftálmica; por el contrario, la quimioterapia intravenosa sigue un protocolo estándar de tres a seis ciclos compuesto por vincristina, etopósido y carboplatino, logrando mejores resultados cuando se utiliza concomitantemente con terapias locales (1).

Nos proponemos entonces investigar la evolución en la terapéutica del retinoblastoma, que ha buscado acoplarse de manera integral con el objetivo de

brindarle un mejor manejo al paciente afectado. La quimioterapia intravenosa y la quimioterapia intraarterial son actualmente tratamientos de primera línea que se encuentran frecuentemente comparadas en estudios que buscan demostrar sus beneficios y efectos secundarios (1) (3).

En el año 2013 en un artículo publicado en la revista *Ophthalmology* se analizó el uso de quimioterapia intraarterial como terapia primaria en 36 ojos y secundaria en 34 ojos. Después de un seguimiento medio de 19 meses, se logró el rescate del globo ocular en el 72% de los casos con tratamiento primario y en el 62% de los casos con tratamiento secundario. Específicamente, la terapia primaria logró salvar el globo ocular para el grupo B (100%), grupo C (100%), grupo D (94%) y grupo E (36%). En este caso la experiencia con quimioterapia intraarterial indica que esta técnica es notablemente eficaz para el tratamiento del retinoblastoma como tratamiento primario y secundario (4).

En el año 2017 se publicó en el *British Journal of Ophthalmology* los hallazgos de un estudio que duró 13 años donde se mide la tasa de preservación ocular para el retinoblastoma del grupo D. Estos médicos analizaron el uso de quimioterapia intravenosa como modalidad primaria en sus pacientes. Se descubrió que al usarla como terapia primaria para ojos del grupo D, con tratamientos adyuvantes según sea necesario, era un enfoque seguro y eficiente, que lograba una tasa de recuperación ocular del 63%, sin diseminación metastásica del retinoblastoma intraocular y sin muertes (5).

Existen estudios donde se combinan estas terapias como el que se describe en la revista *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology* del año 2016, cuyo debate es qué terapia es más adecuada para el retinoblastoma unilateral. Sus hallazgos revelaron lograr conservar el globo ocular en un 67 % con el uso de quimioterapia intravenosa comparado con el 74% alcanzado por la quimioterapia intraarterial en grupos con estadio B, C y principalmente en el D donde se logró una recuperación del globo ocular significativamente mayor. Los resultados secundarios revelaron un control tumoral significativamente mejor con quimioterapia intraarterial para el tumor sólido, semillas subretinianas y semillas vítreas (6).

Los motivos que nos llevaron a investigar éste fenómeno epidemiológico es el auge en países en vías de desarrollo, observándose una alta mortalidad en países de los continentes asiático y africano; y una incidencia relativamente alta en países de América Latina, generalmente asociándose a diagnósticos tardíos de la enfermedad y por ende, a un peor pronóstico (3).

La tasa de supervivencia se acerca al 98% en países desarrollados; sin embargo, debido a las limitaciones de atención de la salud en los países de bajos ingresos como el nuestro, es mucho menor al 40% (1).

En los últimos años, la quimioterapia intraarterial ha surgido como un tratamiento eficaz y seguro para los retinoblastoma avanzados y refractarios, logrando incluso evitar la enucleación. Aunque hasta la actualidad estos tratamientos tiene aún muchos obstáculos que superar, queremos presentar una actualización sobre sus técnicas, limitaciones y resultados (7).

Es importante realizar una investigación sobre estos tratamientos tan prometedores pero desconocidos para nuestra población, limitada aún a terapéuticas antiguas y en desconocimiento total de nuevas alternativas (8). Para nosotros como médicos y para pacientes o familiares de los mismos, es importante indagar y no conformarse con hallazgos reportados por un solo autor, por tanto, la información está basada en el análisis de la mejor evidencia disponible, sobre la base del análisis sistemático y metódico de un número adecuado de informes de investigación relevantes (8).

PREGUNTA:

¿Entre la quimioterapia intravenosa e intraarterial cuál es la mejor opción terapéutica para el tratamiento de retinoblastoma?

P: retinoblastoma I: opción terapéutica C: entre quimioterapia intravenosa-intraarterial O: tratamiento

CAPÍTULO II.

2. FUNDAMENTO TEÓRICO

2.1. Concepto

El retinoblastoma es una malignidad intraocular considerada el cáncer pediátrico primario de ojo más común en todo el mundo. Por lo general su presentación pasada los 7 años es rara (9–12).

2.2. Incidencia

Su alcance es mundial sin discriminación de raza o sexo, con un caso por cada 15000-20000 nacidos vivos. Representa aproximadamente 9000 casos nuevos por año abarcando el 13% de los cánceres que afectan en el primer año de vida. Según Solca Quito, en el Registro Nacional de Tumores de los años 2006-2010, el retinoblastoma predominó en pacientes pediátricos femeninos con un 10% de incidencia en comparación al 6% en pacientes del sexo masculino. Esto lo ubica en el cuarto lugar de los cánceres más frecuentes. A su vez, acorde a Solca Guayaquil la tasa de diagnóstico fue mayor en los primeros 4 años de vida de los pacientes de ambos sexos, seguido por un 7% en pacientes de 5-9 años (13,14).

Existe una mortalidad mayor al 50% en países subdesarrollados, atribuido principalmente a un diagnóstico tardío y poca accesibilidad al tratamiento (12,15).

2.3. Etiología y fisiopatología

Este tumor es derivado del tejido neuroectodérmico y se produce tras una doble mutación; en caso de retinoblastoma no hereditario se da en las células retinianas somáticas; no así en caso de retinoblastoma hereditario, donde se da en las células de la línea germinal. Como consecuencia se inactivan ambos alelos del gen supresor de tumores Retinoblastoma 1, encontrado en el cromosoma 13 banda q14 de las células multipotenciales encontradas en la retina interna y externa. Este gen es encargado de codificar la proteína Retinoblastoma (pRb) y en condiciones normales evita la división celular. Al encontrarse afectado permite que la división

celular ocurra sin control, originando la formación de tumores en la retina neural (3,16–19).

Una vez formado, el tumor tiene la facultad de dispersarse, propagándose a través del espacio subaracnoideo o invadiendo el nervio óptico; asimismo, las células tumorales pueden expandirse al cerebro y médula espinal o invadir el tracto uveal, la conjuntiva, la esclerótica o diseminarse por vía hematológica a la médula ósea y hueso (3,16–19).

A pesar de la relación entre la proteína RB1 inactivada con otros cánceres, las mutaciones germinales RB1 predisponen el retinoblastoma sobre los demás. Esto evidencia que las células horizontales, bipolares, amacrinas y las células gliales de Müller; consideradas células propias de la retina, son sensibles a la pérdida del gen supresor, aunque hasta la actualidad se mantiene incierto el funcionamiento exacto (3,16–19).

Esta enfermedad es genéticamente dominante aunque ocurre principalmente de forma no hereditaria al resultar de una doble mutación sucesiva en la línea de descendencia de las células retinales y en solo un 10% tiene antecedente familiar o se determina que la mutación ocurrió tempranamente en la diferenciación (3,16–19).

2.4. Factores de riesgo

Este tumor infantil posee un corto periodo de latencia por lo que hay que destacar factores preconceptionales, transplacentarios y post natales que pudiesen actuar sobre tejidos celulares inmaduros (16,20–22).

Antecedente de Virus de Papiloma Humano- Se sabe que el virus es potencialmente oncogénico, induciendo la formación de cáncer, a través de la interacción del genoma de las células huésped y la alteración de la regulación del ciclo celular, conduciendo a la proliferación incontrolada y carcinogénesis (23).

Edad avanzada del padre: Aunque el mecanismo exacto es aun desconocido, el aumento del riesgo con una mayor edad paterna se ha explicado por el hecho de que las células madre que dan lugar a los espermatozoides se dividen

continuamente, las mismas que en un hombre mayor tienen más probabilidades de haber sufrido una mutación derivada de un error durante la replicación del ADN (24).

Actividad laboral de padres: el empleo en la industria de fabricación de metales, la exposición a humos de soldadura y la exposición a pesticidas se asociaron también con el riesgo (24).

Dieta paterna: Es considerado factor de riesgo el alto consumo de productos cárnicos curados (24).

Dieta materna: Se recomienda integrar una dieta balanceada con frutas y verduras, complementada con vitamínicos complementarios. El riesgo de tener un niño con retinoblastoma es mayor en madres que consumen menos de dos porciones diarias de verduras, madres con baja ingesta de folato y quienes presenten niveles bajos de luteína y zeaxantina (17).

Exposición a rayos X: Un estudio reciente observa la asociación entre la exposición a rayos X de diagnóstico paterno y materno antes de la concepción del niño y la presentación de retinoblastoma (24).

Antecedentes personales y heredo-familiares: La presentación heredo-familiar corresponde al 30%, siendo un 50% de probabilidad de tener un hijo con la patología cuando uno de los padres posee antecedente de retinoblastoma. En caso de un caso no hereditario esporádico, la probabilidad de tener la patología es menor al 1% (16,20–22).

2.5. Diagnóstico

El diagnóstico se empieza con una anamnesis adecuada contemplando los factores de riesgo antes mencionados. Esto se acompañará de un examen físico exhaustivo tanto oftalmológico como general, enfocado en registrar rasgos dismórficos consecuencia de mutaciones en el cromosoma 13q14; orejas de implantación baja rotadas posteriormente, pliegue palmar único en las manos, pulgares anchos, distancia aumentada entre ambas orbitas óseas, telecanto, entre otros (3,17,25,26).

2.5.1. Diagnóstico prenatal

En esta etapa ante la existencia de al menos uno de los padres con retinoblastoma o un hijo previo con el diagnóstico establecido, se puede optar por técnicas efectivas que permiten el análisis del ADN en busca de la mutación del gen RB1 desde la etapa prenatal; biopsia de vellosidades coriónicas provenientes del corion frondoso obtenido vía transabdominal o transcervical entre las 10-13 semanas de gestación; o la amniocentesis; donde a partir de las 15 semanas de gestación se obtiene por vía transabdominal una muestra de líquido amniótico (3).

Este tipo de diagnóstico antes de la semana 36 es importante ya que se optaría por inducir el parto temprano, estableciendo un tratamiento precoz con el objetivo de reducir la morbimortalidad (3).

2.5.2. Examen oftalmológico

Ante la sospecha de retinoblastoma se requiere un examen del fondo de ojo u oftalmoscopia, donde se mide la presión intraocular y se examina el segmento anterior en busca de neovascularización, pseudohipopión, hifema y signos de inflamación. Su presentación clásica en una etapa temprana es una masa circunscrita, translúcida que puede ser solitaria o multifocal (3,27).

En estadios más avanzados se observa un tumor de color más rosado acompañado de vasodilatación y uno de los siguientes patrones de crecimiento (3,27):

- Exofítico- se observa un desprendimiento de retina exudativo consecuencia del crecimiento vertical del tumor ubicado debajo de la retina, hacia y dentro del espacio subretiniano.
- Endofítico- encontramos un tumor friable cuyo crecimiento es hacia y dentro de la cavidad vítrea. A menudo el vítreo se siembra con células tumorales.
- Infiltrante difuso- el patrón menos común, afecta unilateralmente a niños mayores. El tumor permanece plano y crece por la vía intrarretiniana. Cuando se presenta isquemia, ésta conduce a la neovascularización del iris en la mitad de los casos.

2.5.2.1. Clasificación de los Tumores Intraoculares de Reese-Ellsworth

En el año 196, tiempo donde la radioterapia era la primera opción en el tratamiento del retinoblastoma, se formó la Clasificación Reese-Ellsworth descrita a continuación, útil para determinar el pronóstico del globo ocular. Esta se basaba en la localización, extensión y focalidad de los tumores (3,28).

Tabla 1:

Clasificación de los Tumores Intraoculares de Reese-Ellsworth

Grupo	Subgrupo	Características
Grupo I Muy Favorable	A	Tumor solitario, menos de 4 diámetros discales, localizado en o detrás del Ecuador
	B	Tumores múltiples, ninguno mayor de 3 diámetros discales, localizados en o detrás del Ecuador
Grupo II Favorable	A	Tumor solitario, de 4-10 diámetros discales en tamaño, localizado en o detrás del Ecuador
	B	Tumores múltiples, de 4 diámetros discales en tamaño, localizados detrás del Ecuador
Grupo III Dudoso	A	Cualquier lesión anterior al ecuador
	B	Tumor solitario mayor a 10 diámetros discales detrás del Ecuador
Grupo IV Desfavorable	A	Tumores múltiples, algunos mayores de 10 diámetros discales
	B	Cualquier lesión que se extiende
Grupo V Muy desfavorable	A	Tumores masivos que afectan más de la mitad de la retina
	B	Diseminación vítrea

Fuente: Nie Meiting. Diagnóstico y tratamiento del Retinoblastoma (28)

2.5.2.2. Clasificación Internacional de Estadificación de Retinoblastoma

Con el tiempo se cambió de modalidad al uso de quimiorreducción más tratamientos focales adyuvantes como tratamiento del retinoblastoma, motivo por lo que en el año 2003 se propone el Sistema Internacional de Estadificación de Retinoblastoma.

Esta clasificación incluía la afectación extraocular y ciertas características anatómicas patológicas obviadas por Reese- Ellsworth (3,29).

Tabla 2:

Clasificación Internacional de Retinoblastoma	
Grupo	Características
A	Tumor pequeño: menor de 3mm
	Tumor grande: mayor de 3mm
B	Tumor macular: menor o igual de 3mm de la fovea Tumor yuxtapapilar: localización yuxtapapilar Líquido subretiniano: menor o igual de 3mm del margen
C	Siembras focales
1	Siembra subretineal menor a 3 mm del tumor
2	Siembra vítrea menor a 3 mm del tumor
3	Siembra subretineal y vítreas menor a 3 mm del tumor
D	Siembras difusas
1	Siembra subretineal mayor a 3 mm del tumor
2	Siembra vítrea mayor a 3 mm del tumor
3	Siembra subretineal y vítreas mayor a 3 mm del tumor
	Tumor extenso:
	Ocupando más de la mitad del ojo
E	Glaucoma neovascular u opacidad de los medios por hemorragia en cámara anterior, vítrea y subretineal. Invasión de la cámara anterior, de la órbita, de la esclera, de la coroides, del nervio óptico, del espacio subretineal.

Fuente: Espinoza Marcia, Retinoblastoma (29)

2.6. Clínica

Las manifestaciones del retinoblastoma varían según la etapa tumoral. A menudo inician con la observación incidental del signo de presentación más común, la leucocoria, presentado en el 60% de los casos. Este signo no es un indicador

específico de retinoblastoma, pero al relacionarse con esta patología, es un indicador tardío que denota desprendimiento de la retina o alteración en la transparencia de los medios intraoculares. A su vez el tumor en el polo posterior tiene que tener el tamaño suficiente para que se observe la reflexión blanca asociándose con un mal pronóstico para el globo ocular, aunque con un buen rango de supervivencia. El segundo signo más frecuente es el estrabismo (20%), que al inicio suele ser intermitente. Todo niño con este signo o sospecha del mismo deberá ser valorado en busca de reflejo rojo o de Brückner. Además, los datos clínicos más importantes son el dolor o eritema ocular, alteraciones en la agudeza visual, opacidad corneal, hifema, ojo rojo y/o blefaroptosis. Como signos atípicos se presenta: endoftalmitis, heterocromía, uveítis o glaucoma agudo. En estadios muy avanzados se puede observar exoftalmía, adenopatía preauricular, o hipertensión endocraneana por metástasis en el sistema nervioso central. La anorexia, los vómitos, la pérdida de peso, cefaleas intensas y el deterioro neurológico son signos y síntomas que se presentan con frecuencia al existir metástasis. Si se hace evidente que el tumor ha invadido el nervio óptico o existe compromiso coroideo se opta por realizar una aspiración de medula ósea y biopsia, punción lumbar y una gammagrafía ósea para evaluar metástasis (3,17,29–31).

2.6.1. Clasificación según su etiología y extensión

Se clasifica según el grado de extensión en retinoblastomas intraoculares y extraoculares.

2.6.1.1. Retinoblastomas intraoculares

Retinoblastoma unilateral: abarca el 60% de los casos, y en este caso las mutaciones se dan en las células somáticas, diagnosticándose a una edad promedio de 2.5 años. En su mayoría suele ser unifocal y aunque se denomina retinoblastoma no hereditario o esporádico, actualmente se ha reportado casos resultado de mutaciones germinales (3,21,30,32).

Retinoblastoma bilateral: menos común, engloba a aquellos con historia familiar y suelen ser multifocales. Su diagnóstico promedio es más temprano, 13 meses de edad, y se presenta en pacientes con mutaciones en la línea germinal (3,26,30,32).

2.6.1.2. Retinoblastoma extraocular

Retinoblastoma trilateral: es la forma extra ocular más común. Se asemeja al retinoblastoma bilateral asociado a un tumor intracraneal neuroectodérmico primitivo ya sea en la glándula pineal o regiones supraselar y paraselar (3,26,30,32).

2.7. Exámenes complementarios

Todo niño ante sospecha diagnóstica debe ser realizado una biometría, examen de orina e imágenes diagnósticas importantes en determinar características, extensión y si existe o no presencia de metástasis (17,32).

2.7.1. Exámenes de imagenología

La ecografía tiene alta efectividad, logrando detectar tumores menores de 2 mm y depósitos de calcio sugerentes de retinoblastoma. A su vez la TAC es la prueba más sensible permitiendo delimitar la masa tumoral y determinar la presencia de calcificaciones. Permite extender el estudio al nervio óptico, órbita y determinar la posible extensión intracraneal. La resonancia magnética es igual de útil para determinar la extensión y la presencia de metástasis intracraneal pero permite identificar tumores menores a 1mm. Estos exámenes permiten establecer el diagnóstico e identificar el estadio tumoral (17,32).

2.7.2. Estudio genético

Este estudio abarca el análisis cromosómico y molecular para determinar esta patología. El estudio citogenético permite analizar la región q14 del cromosoma 13 detectando deleciones o reordenamientos. Esto sucede en un 5% de los pacientes con retinoblastoma unilateral y el 7.5% de retinoblastoma bilateral (26).

El análisis molecular puede detectar hasta un 85% de las mutaciones como mutaciones puntuales, deleciones parciales del gen o cual es el cromosoma alterado en mutaciones desconocidas. Se lleva a cabo en casos con diagnóstico certero y cariotipo sin alteración con el fin de establecer el riesgo familiar (26).

En casos unifocales no familiares donde existe poca probabilidad de mutación germinal, se prefiere realizar la búsqueda sobre ADN tumoral. Para entenderlo mejor se lo explica a continuación (26).

En retinoblastoma uní y bilateral, unifocal no familiar existe apenas un 15% de probabilidad en comparación al 100% en casos familiares. Si el caso es multifocal no familiar estos porcentajes son entre 15-90%, manteniéndose el 100% de probabilidad en casos multifocales familiares (26).

2.8. Tratamiento

El manejo multidisciplinario del retinoblastoma está orientado a salvaguardar la vida del paciente. Como objetivos secundarios se encuentran preservar el globo ocular y la visión. La terapéutica es altamente individualizada y se basa en varias consideraciones que incluyen la edad de presentación, la lateralidad, la ubicación del tumor, la estadificación del tumor, el pronóstico visual, la condición sistémica, el pronóstico general y el costo-eficacia del tratamiento (33,34).

2.8.1. Radioterapia

Introducida en el año 1895, se convirtió en el tratamiento de elección en los años de sesenta. La radioterapia consiste en administrar rayos x de alta energía con el fin de destruir el tumor. El riesgo de complicaciones locales; como catarata, hemorragia vítrea, glaucoma y retinopatía; y tumores secundarios; como tumores cerebrales, sarcomas, osteosarcomas, etc., ha hecho que se procure discontinuar su uso en países desarrollados, quedando como última opción terapéutica previo a la enucleación. En caso de tumores grandes que preserven su potencial visual, o retinoblastoma bilateral que no responde a quimioterapias, se utiliza esta terapéutica en dosis baja, combinada con quimioterapia sistémica o local logrando mejores resultados clínicos en términos de control local y toxicidad relacionada con el tratamiento (35,36).

2.8.2. Eucleación

A pesar de los múltiples avances en el tratamiento, la enucleación sigue siendo la técnica quirúrgica preferida en ojos con retinoblastoma intraocular unilateral

avanzada en países en desarrollo o cuando existe glaucoma por neovascularización, siembras vítreas difusas, hemorragia y tumores de gran tamaño con mal pronóstico visual. La enucleación secundaria se realiza cuando fallan las estrategias de tratamiento conservador o la quimioterapia en dosis altas. Complicaciones inmediatas son las hemorragias intraoperatorias e infecciones; secuelas a largo plazo son retracción de párpados, hipoplasia de orbita y asimetría facial (3,37–39).

En el caso del retinoblastoma del grupo E, debido al riesgo elevado de fracaso de terapéutica, se aconseja la enucleación; especialmente en casos unilaterales donde el ojo opuesto tiene un tumor mínimo con buen pronóstico (40).

2.8.3. Quimioterapia

El retinoblastoma es un tumor altamente sensible a la quimioterapia sistémica, técnica introducida en los años noventa para lograr la quimiorreducción de los tumores y posibilitar el control del tumor con la implementación de tratamientos locales. En la actualidad es el más usado en el retinoblastoma intraocular al igual que para la prevención de metástasis sistémicas. Esta permite preservar aquellos ojos con visión útil desencadenando mínimas complicaciones locales. La combinación más utilizada es carboplatino, vincristina y, en algunos casos, el etopósido. En la actualidad se puede administrar por vía intravenosa, intraarterial, periocular e intravítrea dependiendo de la lateralidad y la estadificación del tumor (3,35,41,42).

2.8.4. Quimioterapia intravenosa

La utilidad de la quimioterapia intravenosa o sistémica radica en casos bilaterales, en el retinoblastoma orbitario para controlar la malignidad antes de la enucleación, para quimioprofilaxis en ojos con tumores de alto riesgo, para prevenir metástasis sistémica y para el tratamiento de retinoblastoma metastásico. Por lo general, en casos de estadios avanzados. Cuando ambos ojos tienen retinoblastoma del grupo E o cuando el ojo opuesto está enucleado es importante el salvamento del globo ocular de 1 ojo con visión potencial siendo una opción terapéutica la quimioterapia intravenosa. Esta terapéutica es altamente efectiva con una disminución media en

la base y grosor del tumor; 35-48% ,49-58% respectivamente, con una tasa de recuperación ocular de 71-95% (40,41,43).

En el año 1953 Carl Kupfer introdujo la terapia combinada basada en quimioterapia intravenosa con mostaza nitrogenada junto al uso de radioterapia con el fin de reducir la dosis de radiación necesaria. Su uso se popularizó en el año 1996 tras varios informes de su éxito, estableciendo agentes quimioterapéuticos como sulfato de vincristina, fosfato de etopósido, topotecán, carboplatino y/o cisplatino administrados a través de un catéter intravenoso. Aunque se han usado distintos esquemas, los mejores resultados se han obtenido con la terapia VEC, la combinación de vincristina, etopósido y carboplatino. (3,34,41,44-47).

Esta terapia se basa en la administración de 2, 3 o 4 de estas drogas donde el protocolo comúnmente empleado está constituido por carboplatino, vincristina y etopósido, aunque el carboplatino puede ser reemplazado por la ciclofosfamida. La dosis estándar de estos agentes variará en función del peso del paciente mientras que se requiere dosis intensificada de carboplatino y etopósido combinado con una dosis estándar de vincristina en pacientes con grupos bilaterales D y E (3,34,41,44-46).

La quimioterapia intravenosa es habitualmente administrada en 6 ciclos de una semana de duración, cada 21 a 28 días. El carboplatino y el cisplatino son agentes reticulantes del ADN; etopósido y topotecán, inhibidores de la topoisomerasa 2; y un alcaloide de la vinca, la vincristina. Se discontinuó el uso de rayos x como terapia adyuvante viéndose menos efectos adversos al reemplazarse con tratamientos locales descritos más adelante que han demostrado ayudar en el control tumoral y de las recurrencias (3,34,41,44-46).

Se considera que la resistencia tumoral o la falta de respuesta a la quimioterapia ocurren con mayor frecuencia en tumores bien diferenciados debido al mecanismo de acción de sus agentes. En este tipo de tumores ya no se encuentran sus células en proceso de división celular por lo que no responden a las modalidades de tratamiento que trabaja justo sobre esta división. El fracaso se presenta en forma de semillas vítreas persistentes y semillas y tumores intrarretinianos (3,45,48).

A pesar de los buenos resultados obtenidos, la vincristina y el etopósido pueden desencadenar neuropatía periférica y pueden producirse reacciones alérgicas al etopósido y al carboplatino. El cisplatino desencadena ototoxicidad hasta en un 17% de los casos (3,45,48).

El tratamiento con quimioterapia intravenosa expone al paciente al desarrollo de otros cánceres, como cáncer de vejiga urinaria o leucemia secundaria al uso de etopósido, generalmente dentro de los 5 años después de la exposición. Otros efectos secundarios descritos asociados son la ototoxicidad, la infertilidad, la neuropatía motora y sensorial periférica, episodios febriles, alopecia temporal, insuficiencia renal, supresión de la médula ósea y la neutropenia febril, común en quimioterapia de dosis altas (3,45,48).

2.8.5. Quimioterapia intraarterial

Conocida también como quimioterapia superselectiva de la arteria oftálmica o quimiocirugía, se reserva para el retinoblastoma unilateral o no germinal del grupo C o D, ciertos tumores del grupo E, tumores recurrentes tras tratamiento sistémico o braquiterapia, y semillas subretinianas y/o vítreas recurrentes. Desde su introducción en el 2006 ha logrado un profundo impacto en el manejo del paciente con retinoblastoma, disminuyendo un 85% las tasas de enucleación (10,49,50).

En 1958 se inició su uso como tratamiento adyuvante con el fin de mejorar la efectividad de la braquiterapia. En este tiempo se empleó trietilen melamina (TEM), el mismo que generó efectos sistémicos desfavorables al aplicarlo directamente en la arteria carótida interna ipsilateral. Una década más tarde, se presentó en Japón el abordaje retrógrado de infusión de arteria oftálmica mediante las ramas arteriales de la arteria carótida externa obteniendo resultados favorables. A finales de la década de los 1980, Yamane y Susuki et al., descubrieron la efectividad del melfalán como tratamiento para retinoblastoma. Lastimosamente a dosis altas este compuesto provocaba mielosupresión grave por lo que, en el año 1998, con la ayuda de Kaneko et al., modificaron la técnica de administración mediante un abordaje transfemoral. Esta técnica se llamó "infusión selectiva de la arteria oftálmica" o "técnica japonesa", donde se introducía un catéter en el segmento cervical de la arteria carótida interna distal al ostium de la arteria oftálmica. Se infla

el microglobo adjunto, consiguiendo la oclusión de la arteria carótida interna y logrando así, inyectar melfalán en la arteria oftálmica. Sin embargo, en la proximidad de la arteria oftálmica había varias pequeñas ramas arteriales a través de las cuales los fármacos podían fluir, eliminado su finalidad enteramente "selectiva". En el 2006 se dio fin a este inconveniente cuando Gobin et al., (51) demostraron la técnica refinada de cateterismo directo de la arteria oftálmica usando un alambre guía que la hacía verdaderamente selectiva. Abramson y colaboradores confirmaron los resultados óptimos de ésta quimioterapia intraoftálmica superselectiva (41,49).

Este es un procedimiento llevado a cabo en una sala de intervención equipada junto un equipo multidisciplinario compuesto por: radiólogo neurointervencionista, el oncólogo ocular/pediatra, el anestesiólogo y el personal auxiliar. Como preparación para la intervención, se infunde 50 UI por kilogramo de peso de heparina intravenosa. Para minimizar el flujo de quimioterapia a la frente y a la nariz, se aplica fenilefrina tópica a lo largo del trayecto de la arteria supratroclear y se utiliza un vasoconstrictor nasal (3,7,41,49).

Ahora bien, se accede del lado ipsilateral vía transfemoral usando una vaina arterial pediátrica 4-French. Esto se guía mediante fluoroscopia pasando por encima de la aorta, llegando a la arteria carótida interna y cateterizando el ostium de la arteria oftálmica tras confirmar la posición del microcatéter y determinar la ausencia de reflujo en la carótida interna. De aquí se diluyen los fármacos quimioterapéuticos en 30 ml de solución salina; carboplatino, metotrexato, melfalán o topotecan; y se aplican de manera lenta y pulsátil durante 30 minutos (3,7,41,49).

Hay ocasiones donde el cateterismo directo no es posible por lo que existen dos alternativas; el cateterismo de la arteria oftálmica a través de la arteria meníngea media siempre y cuando una rama comunicante entre los 2 sistemas esté bien desarrollada; o la "técnica japonesa" previamente descrita que era a través de un catéter colocado en la arteria carótida interna con oclusión con balón del flujo distal (3,7,41,49).

Al finalizar el procedimiento se realiza la angiografía repetida para descartar un evento tromboembólico. En casos bilaterales donde será necesaria la

quimioterapia intraarterial en tándem, el microcatéter se retira hasta la aorta y luego se dirige a la arteria carótida interna contralateral continuando con el mismo procedimiento (3,7,41,49).

El paciente debe permanecer hospitalizado durante 24 horas con vigilancia de signos vitales y del sitio de punción. Al ser dado de alta su evaluación continua de manera ambulatoria (52).

Este procedimiento logra desde su primera aplicación reducciones medias en la base y grosor del tumor; 35% y 46% respectivamente. La terapia será administrada una vez al mes, con un total de tres ciclos (3,7,41,49).

En esta terapia se observan ciertas limitaciones en especial en países en vías de desarrollo. Una de ellas es que es ejecutor dependiente por lo que solo neurocirujanos capacitados y/o radiólogos intervencionistas pueden realizarla. Es también una terapia muy costosa de difícil accesibilidad al público en general (7,34).

En general es menos eficaz en tumores en estadios avanzados y para aquellos con diseminación vítrea donde se presenta alta tasa de recurrencia. Hay que tomar en cuenta que al realizarla como tratamiento primario antes de una enucleación, puede enmascarar la evidencia patológica de la extensión del tumor corriendo el riesgo de no brindar el tratamiento y seguimiento necesario (7,34).

Aunque evitar la toxicidad es por el que esta técnica fue creada, la ausencia de absorción sistémica nos lleva a una eliminación inadecuada de células tumorales extraoculares y micrometástasis que se logra con la quimioterapia sistémica (7,34).

Como complicaciones locales encontramos principalmente la parálisis de pares craneales, seguido por desprendimiento de la retina, edema o eritema periocular, ptosis palpebral, pérdida de las pestañas, eritema periocular, hemorragia vítrea y corioretinopatía. Estos efectos secundarios son resultado del compromiso vascular de la arteria oftálmica, la arteria retiniana o los vasos coroideos (3,45,53).

Hay pocas complicaciones sistémicas como el hematoma en el sitio de entrada, la pancitopenia transitoria por supresión de la médula ósea, alergia al contraste y

erupción dermatológica, broncoespasmo y ocasionales complicaciones cerebrales con espasmo vascular carotideo, accidente cerebrovascular (3,45,53).

2.8.6. Quimioterapia periocular

Esta terapia consiste en la inyección periocular de carboplatino con un vehículo, como un balón de Lincoff, iontoforesis, sellador de fibrina de acción prolongada o nanopartículas y es utilizada como tratamiento para ojos con retinoblastoma del grupo D y E y en aquellos con semillas vítreas persistentes / recurrentes. El carboplatino alcanza niveles rápidos dentro del vítreo en media hora, logrando dosis 6-10 veces mayores que las obtenidas por vía intravenosa con duración de horas. Sin embargo debido a las recurrencias posteriores, esta terapia es principalmente usada junto a la quimioterapia sistémica para aumentar la dosis local de quimioterapia en el vítreo. Sus efectos adversos incluyen edema y equimosis orbitaria y palpebral, atrofia de la grasa orbitaria, fibrosis muscular que conduce a estrabismo y atrofia óptica (41,45).

2.8.7. Quimioterapia intravítrea

Terapia basada en la administración intravítrea de 20 µg 0,1 ml de Melphalan. Es reservado para ojos con semillas vítreas persistentes y/o recurrentes, ofreciendo la más alta biodisponibilidad de la droga en el vítreo. La posibilidad de diseminación extraocular del tumor limita su aplicación (35,41).

2.8.8. Terapia local

2.8.8.1. Braquiterapia

Llamada también radioterapia focal, radioterapia de haz externo o curieterapia, es la aplicación de radioterapia localizada en el tumor a través de una placa con isótopos radiactivos. Esta reduce la dosis de radiación administrada al hueso orbitario sin disminuir su efectividad hacia el tumor (35,54).

2.8.8.2. Crioterapia

Logra eliminar hasta un 70% de los tumores menores a 2,5 mm de diámetro y 1,0 mm de grosor, y los que se confinan a la retina sensorial sin sembrarse en el humor

vítreo adyacente. La crioterapia se administra mediante la técnica de triple congelación y descongelación con óxido nitroso (55,56).

2.8.8.3. Termoterapia

La termoterapia transpupilar, utilizada por primera vez en 1982, consiste en la aplicación de un láser infrarrojo de 810 nm que se coloca directamente sobre la lesión alcanzando a destruir tumores localizados hasta en el polo posterior y Ecuador del ojo. Como consecuencia de este haz de láser surge una cicatriz coriorretiniana, que resultará en un escotoma en el campo visual (57).

2.8.8.4. Fotocoagulación

Se considera que la fotocoagulación es un tratamiento eficaz para retinoblastomas pequeños que se localizan por detrás del ecuador y se limitan a la retina sensorial.

La fotocoagulación indirecta es una versión modificada donde con láser diodo 810 nm se dirige a través de la pupila y se enfoca en los vasos sanguíneos que rodean y suministran sangre al tumor destruyendo los vasos ante temperaturas elevadas. Se debe seguir de cerca debido al riesgo moderado de recurrencia local (54,58,59).

2.9. Manejo de enfermedad extraocular

En el caso de pacientes con enfermedad extraocular acompañado de tumores ubicados en el margen quirúrgico del nervio óptico es recomendable la combinación de radioterapia de haz externo y la quimioterapia. Si en caso existe metástasis a distancia, se utiliza quimioterapia a altas dosis y la radioterapia de haz externo con el trasplante de células madre de médula ósea. En general estos pacientes tienen un mal pronóstico con baja probabilidad de supervivencia (3).

2.10. Tratamiento del retinoblastoma en el Ecuador

Muchas de estas técnicas se encuentran disponibles en el Ecuador, escogiéndose acorde a las características del tumor en cada paciente. En las formas unilaterales, el tratamiento de elección en nuestro país es la enucleación, mientras que en caso

de enfermedad bilateral se opta por el tratamiento conservador de referencia, la radioterapia. Los tratamientos conservadores usados en caso de tumores anteriores al ecuador del ojo son la braquiterapia y la crioterapia. Cuando fallan estas técnicas se utiliza una forma de quimioterapia llamada quimiorreducción, la cual permite la reducción de focos tumorales de tamaño grande o mediano. Al igual que lo explicado previamente, la efectividad de esta última dependerá de la cantidad de ciclos administrados. En caso de tumores pequeños sin diseminación vítrea, se acude al uso de la termoterapia (60,61).

Técnicas como la quimioterapia intraarterial, intravítrea, y periocular no se encuentran aun disponibles en nuestro país.

2.11. Seguimiento

El manejo posterior a un tratamiento exitoso, incluye un equipo multidisciplinario y exámenes de seguimiento constantes para lograr el diagnóstico precoz de tumores intraoculares recientes (31,32).

- Cuando el paciente tiene menos de 3 años, los exámenes se realizan cada 1 a 2 meses espaciándose a 4 exámenes por año si no hay hallazgos preocupantes.
- Entre los 3-7 años se realizan controles cada tres a seis meses hasta los siete años, luego 1 vez cada año y eventualmente cada dos años por el resto de su vida.
- Los pacientes con retinoblastoma unilateral sin una variante patogénica RB1 germinal poseen bajo riesgo de sufrir un tumor en el otro ojo por lo que la oftalmoscopia se puede reemplazar por un examen clínico regular de los ojos.
- En niños con mutación en la línea germinal RB1 (H1), se recomienda un fondo de ojo con anestesia cada tres o cuatro semanas hasta cumplir los seis meses, y luego más espaciado hasta los tres años. Se continuará con controles regulares cada 1-2 años después de los 7 años de edad.

2.12. Pronóstico

Durante los 5 primeros años de vida el riesgo de mortalidad es definido por la evolución natural del tumor. En edades más avanzadas; principalmente en el retinoblastoma hereditario donde la tasa de supervivencia es del 75% a los 30 años de

su diagnóstico; la mortalidad es determinada por segundos tumores primarios asociados. Un ejemplo es el osteosarcoma que comparte el mismo locus con la mutación dada en el retinoblastoma (3).

En el caso de pacientes con retinoblastoma unilateral de afectación somática, poseen una tasa de supervivencia del 93% a los 30 años atribuido al bajo riesgo de desarrollar segundos tumores primarios (3).

El nivel de desarrollo del país y el nivel de escolaridad de los padres es directamente proporcional al diagnóstico precoz y mejores opciones de tratamiento, favoreciendo la supervivencia (3).

El estadio tumoral es determinante, conforme la invasión y extensión tumoral es peor el pronóstico del paciente. Para establecer este pronóstico hay el Sistema Internacional de Estadificación del Retinoblastoma previamente descrito. Al existir un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno en un estadio 0, I o 2 se alcanza una supervivencia del 90% mientras que en estadios más avanzados la supervivencia llega a disminuir a menos de un 50% al acompañarse de afección extraocular y/o segundas neoplasias (3).

Según el tratamiento elegido, independiente del tipo de retinoblastoma, puede surgir tumores como cáncer de mama desencadenado por radioterapia, debatiendo el riesgo de producir segundas neoplasias entre ésta y la quimioterapia con agentes alquilantes e inhibidores de la topoisomerasa (3).

CAPÍTULO III.

3. OBJETIVOS

3.1.1. GENERAL

1. Comparar la quimioterapia intraarterial y la quimioterapia intravenosa como opciones terapéuticas en el retinoblastoma.

3.1.2. ESPECÍFICOS

1. Evaluar la tasa de éxito de la quimioterapia intraarterial e intravenosa, de acuerdo al estadio del Retinoblastoma.
2. Identificar la frecuencia de las complicaciones locales y sistémicas post intervención arterial y venosa.

CAPÍTULO IV.

4. METODOLOGÍA

4.1. Diseño de estudio

Revisión sistemática bibliográfica, cualitativa, descriptiva.

4.2. Tipos de estudios

Se usó ensayos controlados aleatorios, descriptivos, observacionales, comparativos, revisiones sistemáticas y metaanálisis.

4.3. Criterios de exclusión e inclusión

4.3.1. Criterios de exclusión

Se excluyeron aquellos estudios cuya tasa de éxito se presentó únicamente de manera global y no de acuerdo a su estadio global. No se incluyeron los artículos que fueron una traducción de otro artículo original.

4.3.2. Criterios de inclusión

Los estudios usados fueron publicados entre el año 2005-2020, con calidad Quintil 1 a 3, en idioma inglés o español, con un mínimo de 5 pacientes, donde se compararon los dos métodos terapéuticos, y también aquellos en los que se los hayan estudiado por separado.

Se incluyeron estudios con individuos de cualquier edad, con diagnóstico de retinoblastoma de cualquier subtipo, unilateral o bilateral, sin discriminación de raza o etnia, tratados en cualquier estadio de la enfermedad con quimioterapia intravenosa o intraarterial.

4.4. Métodos e instrumentos para obtener la información

Se realizó una búsqueda sistemática de literaturas en diversos buscadores principalmente PubMed, Redalyc, Scielo y Cochrane.

4.5. Proceso de recopilación y extracción de datos

Posterior a la búsqueda, se seleccionaron aquellos documentos que cumplieron con los criterios de inclusión, evidenciando el proceso de selección en un diagrama de flujo, tal como lo recomienda el método PRISMA. Enumeramos todos los artículos encontrados y excluyeron después de la evaluación del texto completo, describiendo los motivos de la exclusión.

La extracción de datos se realizó en un formulario ordenado, en el mismo que contaran de manera resumida los datos de cada estudio incluido; exactamente las características general de las referencias, el valor del quintil de la revista, número de participantes u ojos, tipo de quimioterapia aplicada, comparaciones o intervenciones, y los resultados dados.

4.6. Síntesis de resultados

Se extrajeron los datos de cada estudio en la tabla de resultados, como variable para valorar la tasa de éxito fue usada la preservación del globo ocular y como variable secundaria tuvimos las complicaciones sistémicas y locales resultantes.

CAPÍTULO V.

5. RESULTADOS

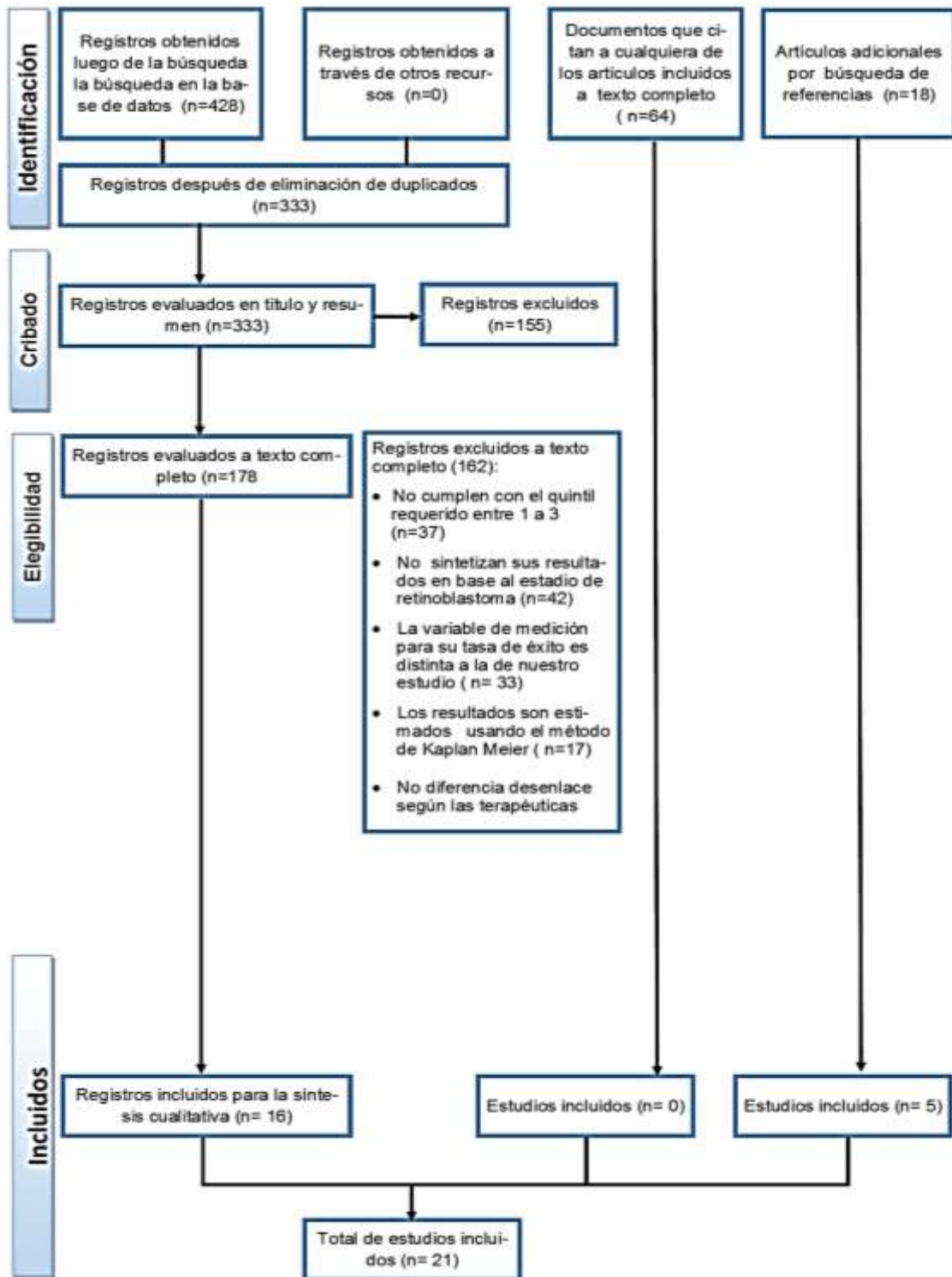
5.1. Caracterización de artículos científicos

Cuatrocientos veinte y ocho estudios fueron preseleccionados luego de una búsqueda ordenada en las bases de datos, de los cuales fueron excluidos noventa y cinco registros, obteniendo trescientos treinta y tres artículos calificados para evaluar su elegibilidad.

De dichos documentos se incluyeron a la fase de revisión de texto completo a ciento setenta y ocho, de los cuales ingresaron dieciséis estudios para la síntesis cualitativa, no obstante, es necesario subrayar que cinco artículos fueron extraídos de las citas de los documentos de texto completo, sumando en total veinte y un registros para el análisis de esta revisión sistemática (Ilustración 1). La mayoría de los estudios incluidos en el análisis fueron obtenidos de la base electrónica Pubmed, con categoría de calidad quintil uno a dos, en idioma inglés.

La variable usada para valorar la tasa de éxito fue la preservación del globo ocular y como variable secundaria tuvimos las complicaciones sistémicas y locales resultantes.

Ilustración 1: Flujograma Prisma de la selección de estudios.



Elaborado por: Karol Maldonado Jiménez, Renata Maldonado Torres

5.2. Tasa de éxito de la quimioterapia intraarterial e intravenosa en base al estadio tumoral del Retinoblastoma

Para evaluar la tasa de éxito en ojos sometidos a quimioterapia intraarterial como terapia primaria o secundaria, se utilizaron seis estudios con un total de 1757 ojos con diagnóstico de retinoblastoma, donde los pacientes fueron intervenidos mediante cateterismo selectivo de la arteria oftálmica. La variable de resultado para medir el éxito de la terapia intraarterial fue la preservación del globo ocular, categorizadas por la Clasificación de los Tumores Intraoculares de Reese-Ellsworth (grupos I-V) y la Clasificación Internacional de Retinoblastoma (grupos A-E).

Esta última fue aplicada por cinco autores, es así que Rishi et al., (62) y Chen M et al., (63) coincidieron que hubo un 100% de preservación ocular para los tumores del grupo B; Shields et al, (2011) (64) y Chen M et al., (63), concluyeron que en el grupo C, el 100% de participantes conservaron el globo ocular, en cambio con Rishi et al., (62), se identificó solamente un 67%. A su vez Shields et al., (2011), (64), Wang et al., Chen M. et al., (63), y Rishi et al., (62), observaron que en el grupo D las cifras de éxito fueron 100%, 84,2%, 79,6% y 67% respectivamente; mientras que los mismos autores en el grupo E, encontraron cifras fluctuantes entre 33% a 69,6% (tabla 3).

El metaanálisis de Ravindran et al., (65), reflejó que el 63,3% de los grupos A-C preservaron el globo ocular frente al 35% alcanzado en estadios avanzados del grupo D y E (tabla 3). Gobin et al., (51), registró el estadio tumoral acorde a la Clasificación de los Tumores Intraoculares de Reese-Ellsworth, quien indicó que la preservación del globo ocular fue del 81,7% en el grupo I-IV frente al 80,5% del grupo V (tabla 3).

Respecto a la quimioterapia intravenosa se incluyeron cinco estudios que agruparon 1522 ojos con diagnóstico de retinoblastoma. Cuatro artículos reportaron sus resultados usando la Clasificación Internacional de Retinoblastoma, y Shields et al., (2006), (40), exhibió sus conclusiones usando esta última clasificación además de la Clasificación de los Tumores Intraoculares de Reese-Ellsworth para mostrar los resultados de su estudio (tabla 3).

Al revisar los estudios de Shields et al., (2020), (66), y Shields et al., (2006), (40), encontramos que la tasa de preservación del globo ocular en el grupo A, fue del 96% y 100%; en el grupo B, 91% y 93%; y en el grupo C del 91% y 90%; respectivamente (tabla 3).

En el grupo D, la preservación del globo ocular fue del 47% en el trabajo de Shields et al., (2006), (40), seguido por Fabián et al., (5), en un 63%, Berry et al., (67), 70,5%, y Shields et al., (2020), (66), con el 71%. Para el grupo E se encontró que la tasa de éxito de baja luego de la terapia intravenosa, con cifras que oscilaron entre 24% a 32% de acuerdo a expuesto por Berry et al., (67), Shields et al., (2009), (68), y Shields et al. (2020), (66) (tabla 3). En Shields et al., (2006), (40), observaron que al evaluar los ojos usando los cinco grupos principales de Reese-Ellsworth, el éxito se logró en el 93%, 88%, 83%, 62% y 43%, en los grupos I-V respectivamente.

Tabla 3:

Tasa de éxito de la quimioterapia intraarterial e intravenosa en base al estadio tumoral del Retinoblastoma, estudios individuales.

Autores/año/lugar	Diseño	Participantes	Intervención	Comparación	Estadio tumoral	Variable del resultado	%
Ravindran K, et al., /2019/Minnesota (65).	Metaanálisis Descriptivo	1467 Ojos	Terapia Intra Arterial	No aplica	A-C	Preservación globo ocular	63,3%
					D-E	Preservación globo ocular	35%
Gobin et al., / 2011 / Nueva York (51).	Retrospectivo Observacional	95 Ojos	Terapia Intra Arterial	No aplica	I-IV	Preservación globo ocular	81,7%
					V	Preservación globo ocular	80,5%
Rishi. et al., / 2020 /India (62).	Retrospectivo Intervencional	15 Ojos	Terapia Intra Arterial	No aplica	B	Preservación globo ocular	100%
					C	Preservación globo ocular	67%
					D	Preservación globo ocular	67%
					E	Preservación globo ocular	50%
Shields C. et al., / 2011 / Pensilvania (64).	Retrospectivo Intervencional	12 Ojos	Terapia Intra Arterial	No aplica	C	Preservación globo ocular	100%
					D	Preservación globo ocular	100%
					E	Preservación globo ocular	33%
Chen M, et al., / 2016 / China.	Retrospectivo Intervencional	107 Ojos	Terapia Intra Arterial	No aplica	B	Preservación globo ocular	100%
					C	Preservación globo ocular	100%

					D	Preservación globo ocular	78,6%
					E	Preservación globo ocular	62%
Wang L, et al., / 2018 / China (61).	Retrospectivo Observacional	61 Ojos	Terapia Intra Arterial	No aplica	D	Preservación globo ocular	84,2%
					E	Preservación globo ocular	69,6%
Shields C. et al., / 2020 / Filadelfia (66).	Retrospectivo Observacional	994 Ojos	Terapia intravenosa	No aplica	A	Preservación globo ocular	96%
					B	Preservación globo ocular	91%
					C	Preservación globo ocular	91%
					D	Preservación globo ocular	71%
					E	Preservación globo ocular	32%
Fabián, et al., / 2017 / Londres (5).	Retrospectivo, descriptivo	64 Ojos	Terapia intravenosa	No aplica	D	Preservación globo ocular	63%
Shields C, et al., / 2009 / Filadelfia (68).	Retrospectivo comparativo	76 Ojos 64 IVC 12 IVC EBR	Terapia Intravenosa	Terapia Intravenosa + EBR	E	Preservación globo ocular	25%
Shields C, et al., / 2006 / Filadelfia (40).	Retrospectivo Intervencional	249 Ojos	Terapia intravenosa	No aplica	I	Preservación globo ocular	93%
					II	Preservación globo ocular	88%
					III	Preservación globo ocular	83%
					IV	Preservación globo ocular	62%
					V	Preservación globo ocular	43%
					A	Preservación globo ocular	100%
					B	Preservación globo ocular	93%
					C	Preservación globo ocular	90%
					D	Preservación globo ocular	47%
Berry J, et al., / 2017 / Los Ángeles (67).	Retrospectivo, descriptivo	139 Ojos	Terapia intravenosa	No aplica	D	Preservación globo ocular	70,5%
					E	Preservación globo ocular	24,3%

Elaborado por: Karol Maldonado Jiménez, Renata Maldonado Torres

Se utilizaron cuatro estudios que compararon los resultados de la terapia intraarterial (549 ojos) e intravenosa (1198 ojos) con muestra total de 1747 ojos, donde la variable de resultado fue la preservación del globo ocular categorizada por medio de la Clasificación Internacional de Retinoblastoma. Shields et al., (2016),

(6) y Chen Q et al., (1), identificaron que en ambas terapias en el estadio B presentaron un porcentaje de éxito superior al 80%, además mostraron cifras similares para la estadificación C. Se observó también que en tres estudios, (1,69,70), la conservación del globo ocular en la categoría D, fue mayor con la terapia intraarterial, a excepción de Shields et al., (2016), (6), quien mostró una tasa de éxito mayor que la terapia intravenosa. Finalmente en el grupo E, identificaron que la tasa de éxito se elevó con la terapia intraarterial, evidenciando un porcentaje >50% de acuerdo a Chen et al., (1), y Shields et al., (2016), (6) (tabla 2).

Tabla 4:

Tasa de éxito de la quimioterapia intraarterial e intravenosa en base al estadio tumoral del retinoblastoma, estudios comparativos.

Autores/año/lugar	Diseño	Participantes	Intervención	Comparación	Estadio tumoral	Variable de resultado	IAC	IVC
Chen Q, et al., / 2018 / China (1).	Metaanálisis	1541 Ojos	Terapia Intra Arterial	Terapia Intravenosa	B	Preservación globo ocular	95,8%	82,5%
					C	Preservación globo ocular	91,3%	89%
					D	Preservación globo ocular	79,5%	55,1%
					E	Preservación globo ocular	51,2%	43,2%
Shields C. et al., / 2016 / Filadelfia (6).	Retrospectivo Comparativo Intervencionista	91 Ojos	Terapia Intravenosa	Terapia Intra Arterial	B	Preservación globo ocular	85%	100%
					C	Preservación globo ocular	100%	100%
					D	Preservación globo ocular	48%	91%
					E	Preservación globo ocular	66%	48%
Kiratly K, et al., / 2018 / Alemania (70).	Retrospectivo Comparativo Intervencionista	67 Ojos	Terapia Intra Arterial	Terapia Intravenosa	D	Preservación globo ocular	76,7%	43,2%
Munier F, et al., / 2017 / Suiza (69).	Retrospectivo Comparativo	48 Ojos	Terapia Intravenosa	Terapia Intra Arterial	D	Preservación globo ocular	100%	79,2%

*IAC: Quimioterapia Intraarterial **IVC: Quimioterapia Intravenosa

Elaborado por: Karol Maldonado Jiménez, Renata Maldonado Torres

5.3. Complicaciones sistémicas y locales de la quimioterapia intraarterial e intravenosa como tratamiento de retinoblastoma

Al evaluar la frecuencia de complicaciones locales y sistémicas en base a la terapia utilizada se analizaron 16 estudios con un total de 2414 ojos intervenidos; 12 con

quimioterapia intraarterial (2278 ojos) y 4 restantes con quimioterapia intravenosa (136 ojos). En cuatro estudios predominaron las complicaciones sistémicas hematológicas, seguidas de náusea y vómito tras la administración de quimioterapia intraarterial (51,62,63,65); mientras que Xu et al., (71), mencionaron a las reacciones gastrointestinales no especificadas con una frecuencia del 20,5%, y Munnier et al., (69), expusieron a las alteraciones cardiorrespiratorias como su principal complicación sistémica con un equivalente del 16%. A su vez en la terapia intravenosa se observó un predominio también de las alteraciones hematológicas, además de náusea y fiebre (5,69,72), (Tabla 5 y 6).

Fueron múltiples las complicaciones locales especificadas en los diferentes estudios, relacionadas con la quimioterapia intraarterial, sin embargo, observamos que predominaron el edema palpebral, las hemorragias intraoculares y el desprendimiento de retina (51,62,63,65,71,73–75). En cambio, en la quimioterapia intravenosa se destacaron el desprendimiento de retina, la retinopatía y atrofia coriorretiniana (51,62,63,65,71,73–75), (Tabla 5 y 6).

Tabla 5: Complicaciones locales y sistémicas de la quimioterapia intraarterial e intravenosa en el Retinoblastoma, estudios individuales.

Autores/año/lugar	Diseño	Participantes	Intervención	Comparación	Complicaciones locales	%	Complicaciones sistémicas	%
Ravindran K, et al., /2019/Minnesota (65).	Metaanálisis Descriptivo	1467 Ojos	Terapia Intra Arterial	No aplica	Desprendimiento de retina	23,0%	Neutropenia	16,5%
					Edema periocular	13,7%	Nausea-Vomito	11,6%
Gobin, et al., / 2011 / Nueva York (51).	Observacional Retrospectivo	95 ojos	Terapia Intra Arterial	No aplica	Decoloración de la piel en el área frontal mesial	14,7%	Neutropenia	30,5%
					Edema y eritema periocular	10,5%		
Rishi P et al., / 2020 /India (62).	Retrospectivo Intervencional	15 Ojos	Terapia Intra Arterial	No aplica	Catarata subcapsular Grado II	13,3%	Leucopenia relativa	33,3%
					Hemorragia Vítrea Grado I	13,3%	Pancitopenia relativa	26,6%
					Trastorno del Nervio Óptico Grado III	13,3%	Trombocitopenia relativa	26,6%
					Estenosis transitoria de la Arteria Oftálmica	13,3%		
Xu K et al., / 2020 / China (71).	Intervencional	49 Ojos	Terapia Intra Arterial	No aplica	Enoftalmos	42,9%	Reacción Gastrointestinal	20,5%
					Edema palpebral	18,0%	Fiebre	11,4%
					Ptosis	34,7%		
Chen M, et al., / 2016 / China (63).	Retrospectivo Intervencional	107 Ojos	Terapia Intra Arterial	No aplica	Congestión de la conjuntiva vulvar	29,9%	Fiebre	14,9%
					Edema palpebral	14,0%	Vómito	18,6%
Shields C. et al., / 2011 / Pensilvania (75).	Retrospectivo	17 Ojos	Terapia Intra Arterial	No aplica	Edema palpebral	76,4%		
					Blefaroptosis	8,8%		

Rishi P, et al. / 2015/ India (74).	Retrospectivo Intervencional	6 Ojos	Terapia Intra Arterial	No aplica	Hemorragia Vítrea	17,0%		
					Atrofia Coroidea Difusa	17,0%		
Ancona D, et al. / 2019 / Filadelfia (73).	Retrospectivo Descriptivo	203 Ojos	Terapia Intra Arterial	No aplica	Oclusión de la Arteria Oftálmica	7,0%		
					Atrofia Epitelio Pigmentario de la Retina	4,0%		
					Atrofia Coroidea	3,0%		
Chen S et al., / 2017 / China (76).	Retrospectivo Descriptivo	60 Ojos	Terapia Intra Arterial	No aplica	Desprendimiento de retina	56,7%		
					Isquemia Vascular Coroides	15,0%		
					Hemorragia Subretiniana	13,3%		
Habid, et al., / 2018 / New York (77).	Retrospectivo Observacional	214 Ojos	Terapia Intra Arterial	No aplica	Pineoblastoma	1,86%		
Benz M, et al. / 2000 / Florida (72).	Retrospectivo	12 Ojos	Terapia Intravenosa	No aplica			Neutropenia	41,6%
							Fiebre y Trombocitopenia	33,3%
Fabian, et al., / 2017 / Londres (5).	Retrospectivo Descriptivo	64 ojos	Terapia intravenosa	No aplica			Neutropenia	40%
							Anafilaxia al carboplatino	4%

Elaborado por: Karol Maldonado Jiménez, Renata Maldonado Torres

Tabla 6: Complicaciones locales y sistémicas de la quimioterapia Intraarterial e intravenosa en el Retinoblastoma, estudios comparativos.

Autores/año /lugar	Diseño	Participantes	Intervención	Comparación	Complicaciones locales	Porcentaje		Complicaciones sistémicas	Porcentaje	
						IAC*	IVC**		IAC*	IVC**
Munier F et al., / 2017 / Suiza (69).	Comparativo	48 Ojos 25 IAC 23 IVC	Terapia Intravenosa	Terapia Intra Arterial	Desprendimiento de Retina	60,8	56	Alteración Cardiorrespiratoria	16	
					Retinopatía	32	17,3	Náuseas	16	21,7
Kiratly K et al., / 2018 / Alemania (70).	Retrospectivo Intervencional Comparativo	67 Ojos 30 IAC 37 IVC	Terapia Intra Arterial	Terapia Intravenosa	Atrofia corioretiniana generalizada	10	13,5			
					Alopecia Frontal	6				
					Hemorragia Vítrea		8,1			

*IAC: Quimioterapia Intra Arterial **IVC: Quimioterapia Intravenosa

Elaborado por: Karol Maldonado Jiménez, Renata Maldonado Torres

CAPÍTULO VI.

6. DISCUSIÓN

El presente estudio tuvo la finalidad de reportar la tasa de éxito y las principales complicaciones según la terapéutica escogida para el retinoblastoma (RB), el cual es un tumor maligno, consecuencia de una mutación genética, que permanece siendo un desafío a nivel terapéutico (1,3,28).

Actualmente son múltiples los tratamientos conocidos en el manejo del RB, destacándose dos opciones terapéuticas, la quimioterapia intraarterial (IAC) e intravenosa (IVC), las cuales son usadas ya sea como opción terapéutica primaria o secundaria, combinada o no con adyuvantes, sin embargo, la decisión la administración de una u otra terapia debe basarse en los sistemas de clasificación de estadio tumoral (1,3,28).

Es así como en el presente reporte inicialmente evaluamos la utilidad de la quimioterapia intraarterial e intravenosa, en base a los resultados obtenidos según la clasificación internacional de retinoblastoma. Encontramos que la mayoría de estudios no reclutaron pacientes con diagnóstico de retinoblastoma en estadio A; es así que Shields et al., (2006), (40) mencionaron en su estudio que la mayoría de pacientes con retinoblastoma no fueron diagnosticados en la fase A, haciendo énfasis en que los signos y síntomas iniciales de esta enfermedad suelen ser pasar desapercibidos ante los ojos de los padres, quienes en su mayoría acuden cuando se presenta leucocoria, un signo tardío que indica afectación retiniana y de la transparencia de los medios intraoculares (30) .

El grupo B y C, encontramos en los diferentes estudios que se alcanzaron tasas altas de preservación del globo ocular, tanto con la quimioterapia intraarterial como con la intravenosa, esta cifra podría justificarse con el hecho existen varios factores que influyeron en el salvamento ocular, entre los que se incluyeron: el tamaño de las lesiones, la limitación del tumor que generalmente ocupó < 50% del ojo, su localización intraocular y la presencia de siembras focales (28,78).

La quimioterapia intraarterial mostró una tasa de éxito más alta en comparación a la intravenosa en los ojos del grupo D, con una preservación del globo significativamente mayor, aunque no total; esto quizás por las características de la terapia intraarterial, que ofrece mayor concentración de los agentes quimioterapéuticos en el área afectada. En este sentido, Kiratli et al., (70) reforzaron en su investigación que la quimioterapia intraarterial fue el tratamiento estándar de primera línea en los pacientes con retinoblastoma incluidos en su estudio. Otros autores encontraron un 85% a un 94% de tasas de recuperación del globo ocular utilizando IAC para ojos del grupo D, donde se observaron significativamente mejores resultados en el control de semillas vítreas, tumores sólidos y semillas subretinianas (79).

Con la revisión realizada por Telles W., (80) obtiene la opción de fusionar la quimioterapia intraarterial e intravenosa para lograr mejores resultados en presencia de semillas vítreas, característica propia del grupo D. La hipótesis que la efectividad de la quimioterapia intravenosa es menor en este estadio, fue corroborada por Zhao et al.,(81), sin embargo, este autor especificó que hay un riesgo agregado de enmascarar características metastásicas con la IVC desembocando en un peor pronóstico para el paciente.

En cuanto al tratamiento del retinoblastoma en el grupo E, identificamos un consenso donde todos los autores especificaron que el manejo fue particularmente difícil; y desafortunadamente la tasa de éxito tanto con IAC como con IVC en este grupo fue relativamente bajo, resultando finalmente la mayoría de casos en la remoción de los ojos (62–64,66–68,82). A pesar de esto, la quimioterapia intraarterial es un tratamiento prometedor asociado con mayores tasas de recuperación del globo ocular en estadios avanzados en comparación con la quimioterapia intravenosa (83).

Existe una conexión con la teoría respecto a la efectividad de la quimioterapia intrarterial en el estadio E, pues se especifica que con este procedimiento se logra administrar dosis mayores que actúan de manera más selectiva sobre el tejido tumoral, útil en la enfermedad bilateral avanzada o cuando el salvamento del globo ocular de 1 ojo con visión potencial es importante; en consecuencia, la mayoría de oncólogos oculares han evitado el uso de la quimioterapia intravenosa en el

retinoblastoma del grupo E debido al anticipado riesgo de fracaso y la han utilizado más como terapéutica profiláctica en este estadio (47).

Para la clasificación de Reese-Ellsworth, ambas terapias tuvieron un éxito equiparablemente alto para los estadios I, II y III (40,51). De por sí los primeros dos estadios guardan un pronóstico favorable y aunque el grupo tres sea de pronóstico dudoso, se caracteriza por ser un tumor solitario localizado mucho más simple de tratar que en estadios avanzados (29).

Gobin et al., (51) agruparon los estadios I-IV brindando sus resultados de manera poca satisfactoria para el análisis de efectividad en este estadio. Shields 2006.,(40) evidenciaron una disminución de efectividad en comparación a los estadios primarios al hacer uso de la quimioterapia intravenosa, conservando aun así una tasa de éxito satisfactoria que sobrepasa el 50%. Esto se puede ver influenciado por el hecho que el grupo IV abarca ojos con múltiples tumores y mayor extensión intraocular (29).

No obstante, la quimioterapia intraarterial mostró una ventaja significativa en la preservación ocular de ojos del grupo V (40,51). Gómez et al., recomiendan mejorar el pronóstico de salvamento en los casos avanzados, intercalando la quimioterapia intraarterial con terapias locales (52).

El uso de quimioterapia intraarterial ocasionó complicaciones principalmente locales como el edema palpebral, las hemorragias intraoculares y el desprendimiento de retina (51,65,71,74–76). Los eventos vasculares inducidos por esta terapia pueden verse acompañados de lesiones isquémicas, por lo que requieren atención especial, recomendando una observación visual más cercana para estos pacientes. La frecuencia de complicaciones locales es reafirmada por Chen et al., quienes relacionan su incidencia a la alta concentración de fármacos empleados en el ojo.

En la terapia intravenosa sobresalieron las alteraciones sistémicas destacándose las alteraciones hematológicas, seguidas de náusea y vómito (5,51,65,71,72,74–76). Chen et al., (1) recalcan que estos efectos adversos pueden ser evitados mediante el uso racional en la dosis de los agentes quimioterapéuticos; así mismo la mayoría de estos eventos adversos desaparecerían después del tratamiento sintomático.

6.1. Limitaciones

Al buscar resolver incógnitas en este tema nos enfrentamos a varios desafíos; en primera instancia, la falta de acceso a artículos de libre revisión, en segundo lugar, encontramos resultados actualizados limitados por el predominio de estudios retrospectivos y en tercera instancia evidenciamos diversos sesgos metodológicos en los diferentes artículos entre los que se incluyeron: un corto periodo de seguimiento, población total improductiva para el análisis al incluir ojos enucleados inmediatamente luego del diagnóstico de RB y resultados influenciados por terapias adyuvantes. Además, se encontraron varios estudios que clasificaron su población según los estadios tumorales, pero brindaron los resultados como porcentajes globales.

Finalmente, debemos puntualizar que no encontramos un solo artículo donde se haya estudiado a una población ecuatoriana relacionado con la problemática expuesta, además de que no se dispone de quimioterapia intraarterial en el Ecuador, por lo que nuestros profesionales no han podido hacer uso y/o evaluar dicho procedimiento.

6.2. Implicaciones

Este proyecto se comporta como material de consulta, permitiendo el acceso a información sintetizada, actualizada y veraz de un tema poco conocido en nuestro país, abriendo la ventana a estudios prospectivos que permitan dilucidar la variabilidad en los resultados.

Sirve también como material de apoyo para estudiantes y profesionales de ciencias de la salud, favoreciendo la expansión de su conocimiento. Del mismo modo, puede ayudar a combatir la desinformación sobre la patología en padres y familiares de pacientes.

CAPÍTULO VII.

7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

7.1. Conclusiones

- Concluimos que para los grupos A, B y C de retinoblastoma, tanto la quimioterapia intraarterial como la intravenosa presentaron tasas elevadas de éxito, no así en el grupo D, donde a la luz de los resultados observamos una tasa de éxito muy variable.
- Por otra parte al analizar el grupo E, observamos que la tasa fue superior con el uso de quimioterapia intraarterial en comparación con la intravenosa, más ninguno de ellos logró una tasa de éxito satisfactoria.
- En base a la clasificación de los Tumores Intraoculares de Reese-Ellsworth, se mantuvo un éxito equiparablemente alto en las dos terapias para los estadios I, II, III; mientras que en el estadio IV la terapia intravenosa fue moderadamente exitosa, y la intraarterial fue la más efectiva en el estadio V.
- El uso de quimioterapia intraarterial ocasionó diversas complicaciones, tanto sistémicas como locales, con predominio de estas últimas; en tanto que en la terapia intravenosa sobresalieron las alteraciones sistémicas, concretamente para ambas terapias fueron más comunes las alteraciones hematológicas, seguidas de náusea y vómito. Mientras que las locales variaron en base al tipo de terapéutica usada, deduciendo que en la terapia intraarterial predominaron el edema palpebral, las hemorragias intraoculares y el desprendimiento de retina; esta última patología se presentó también como una repercusión en la terapia intravenosa, seguida de retinopatía y atrofia corioretiniana.

7.2. Recomendaciones

Se determina que el mejor tratamiento es, y siempre será, un diagnóstico temprano. Se recomienda que al existir historia familiar positiva, los miembros de la familia sean examinados para retinoblastoma y todos los embarazos dentro de una familia en riesgo requieren seguimiento con pre y postnatal.

Hasta que existan resultados de estudios clínicos actualizados, se debe ofrecer estas terapéuticas de forma selectiva entre otras opciones, informando todos los posibles riesgos, beneficios e incertidumbres.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Chen Q, Zhang B, Dong Y, Mo X, Zhang L, Huang W, et al. Comparison between intravenous chemotherapy and intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: a meta-analysis. *BMC Cancer* [Internet]. diciembre de 2018 [citado 10 de agosto de 2020];18(1). Disponible en: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-018-4406-6>
2. Rokohl AC, Skoetz N, Mor JM, Loreck N, Koch KR, Heindl LM. Intravenous chemotherapy versus intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. *Cochrane Eyes and Vision Group*, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 4 de agosto de 2020 [citado 20 de agosto de 2020]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013695>
3. Machín E, Bermúdez V, Garicano C, Ortega Á, Rojas M, Ramírez P, et al. Retinoblastoma: Un enfoque molecular, clínico y terapéutico. 2017;18.
4. Shields CL, Manjandavida FP, Lally SE, Pieretti G, Arepalli SA, Caywood EH, et al. Intra-arterial Chemotherapy for Retinoblastoma in 70 Eyes. *Ophthalmology*. julio de 2014;121(7):1453-60.
5. Fabian ID, Stacey AW, Johnson KP, Onadim Z, Chowdhury T, Duncan C, et al. Primary intravenous chemotherapy for group D retinoblastoma: a 13-year retrospective analysis. *British Journal of Ophthalmology*. 1 de enero de 2017;101(1):82-8.
6. Shields CL, Jorge R, Say EAT, Magrath G, Alset A, Caywood E, et al. Unilateral Retinoblastoma Managed With Intravenous Chemotherapy Versus Intra-Arterial Chemotherapy. Outcomes Based on the International Classification of Retinoblastoma: *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2016;5(2):97-103.
7. Zanaty M, Barros G, Chalouhi N, Starke RM, Manasseh P, Tjounmakaris SI, et al. Update on Intra-Arterial Chemotherapy for Retinoblastoma. *The Scientific World Journal*. 2014;2014:1-6.

8. Óscar A. Beltrán G. MD. Revisiones sistemáticas de la literatura. Revista Colombiana de Gastroenterología. marzo de 2005;20(1):60-9.
9. Instituto Nacional de Oftalmología, Ministerio de Salud de Perú. Retinoblastoma [Internet]. MSP; 2000. Disponible en: http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/1152_MINSA1486-4.pdf
10. David Abramson, Jasmine H. Francis. Guía para padres para comprender el retinoblastoma. 2015;30.
11. Dimaras H, Corson TW. Retinoblastoma, the visible CNS tumor: a review. J Neurosci Res. enero de 2019;97(1):29-44.
12. Singh L, Kashyap S. Update on pathology of retinoblastoma. Int J Ophthalmol. 18 De Diciembre De 2018;11(12):2011-6.
13. Sociedad De Lucha Contra El Cáncer - SOLCA quito registro nacional de tumores. Epidemiología del cáncer en quito 2006-2010 [Internet]. 15.^a ed. Patricia Cueva, José Yépez, editores. Quito; 2014. Disponible en: <http://www.estadisticas.med.ec/Publicaciones/PUBLICACION-QU-2006-2010.pdf>
14. Sociedad De Lucha Contra El Cáncer - SOLCA quito registro nacional de tumores. Tasa Incidencia [Internet]. Tableau Software. [citado 24 de octubre de 2020]. Disponible en: https://public.tableau.com/views/Tasa_Incidencia02/TASAGRUPEDAD?:embed=y&:showVizHome=no&:host_url=http%3A%2F%2Fpublic.tableausoftware.com%2F&:tabs=no&:toolbar=yes&:animate_transition=yes&:display_static_image=no&:display_spinner=no&:display_overlay=yes&:display_count=yes&:showVizHome=no&:loadOrderID=0
15. Singh U, Katoch D, Kaur S, Dogra MR, Bansal D, Kapoor R. Retinoblastoma: A Sixteen-Year Review of the Presentation, Treatment, and Outcome from a Tertiary Care Institute in Northern India. Ocular Oncology and Pathology. 2018;4(1):23-32.

16. Panimboza Inés. Retinoblastoma más desnutrición en paciente pediátrico [Internet]. 2016. Disponible en: <http://repositorio.uta.edu.ec/bitstream/123456789/23902/2/Panimboza%20Guam%C3%A1n%20In%C3%A9s%20Paulina.pdf>
17. Instituto Mexicano de Seguro Social. Guía de práctica clínica: Diagnóstico y manejo del Retinoblastoma [Internet]. México: CENETEC; 2013. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/IMSS_270_13_RETINOBLASTOMA/270GER.pdf
18. González Rodríguez L, Cárdenas Bruno M, Moreno Miravalles MI, Vigoa Aranguren L, Alemañy Rubio E. Retinoblastoma: una presentación tardía y atípica. *Revista Cubana de Oftalmología*. marzo de 2018;31(1):170-7.
19. Galán CR, Lázaro ML. Biología y terapia del retinoblastoma. :39.
20. Berbel Tornero O, Ferrís i Tortajada J, Donat Colomer J, Ortega García JA, Verdeguer Miralles A. Factores de riesgo asociados a los tumores neonatales. Experiencia de una unidad de salud medioambiental pediátrica (PEHSU-Valencia). *An Pediatr (Barc)*. 1 de mayo de 2006;64(5):439-48.
21. Manrique JE, Sulcahuamán-Allende Y, Limache-García A. Asesoría genética sobre cáncer en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. marzo de 2013;30:118-23.
22. Yang Y-Q, Li J, Yuan H-F. Epidemiology and risk factors of retinoblastoma in Chongqing area. *Int J Ophthalmol*. 18 de julio de 2016;9(7):984-8.
23. Akula S, Hrv R, Manderwad GP. Role of Human Papilloma Virus in Retinoblastoma- A Review. :6.
24. Singh AD, Murphree AL, Damato BE. *Clinical Ophthalmic Oncology Retinoblastoma* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2015 [citado 24 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-662-43451-2>

25. Jenkinson H. Retinoblastoma: diagnosis and management--the UK perspective. Arch Dis Child. noviembre de 2015;100(11):1070-5.
26. Sira Moreno, Angel Alonso. Guía de Manejo de Retinoblastoma [Internet]. SEOM; 2012. Disponible en: <http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/documentacion/socios/2006/retinoblastoma/guiaRetinoblastoma.pdf>
27. Paul L Kaufman, Jonathan Kim, Jesse L Berry. Retinoblastoma: Treatment and outcome. 2020; Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/retinoblastoma-treatment-and-outcome>
28. Nie Meiting. Diagnóstico y tratamiento del Retinoblastoma - Diagnosis and treatment of retinoblastoma. 2012;21:4.
29. Marcia Espinoza. Retinoblastoma. Rev Medica Costa Rica-Centroamerica. 2011;68:5.
30. Manzitti J, Mansilla M. Descripción del caso presentado en el numero anterior: Retinoblastoma. Rev Archivos de Argentina Pediatricos [Internet]. 2010;108. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2010/v108n3a17.pdf>
31. Nicole Brenes, María Osejo, Astrid Cartín. Presentación del retinoblastoma en la edad pediátrica. Revista Medica Sinergia [Internet]. 2020;5. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/379/834>
32. Lohmann DR, Gallie BL. Retinoblastoma. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editores. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [citado 24 de septiembre de 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1452/>
33. Pandey AN. Retinoblastoma: An overview. Saudi J Ophthalmol. octubre de 2014;28(4):310-5.

34. Mendoza PR, Grossniklaus HE. Therapeutic Options for Retinoblastoma. *Cancer Control*. abril de 2016;23(2):99-109.
35. Fandiño DA, Sgroi M, Ceciliano A, Schaiquevich P, Esquivel Y, Requejo F, et al. Nuevas vías de administración de quimioterapia en el tratamiento del retinoblastoma. :4.
36. Cassoux Nathalie, Lumbroso Livia, Levy Gabriel. Retinoblastoma: Update on Current Management. *Asia-pacific journal of ophthalmology* [Internet]. 2017 [citado 24 de septiembre de 2020]; Disponible en: https://journals.lww.com/apjoo/Abstract/2017/05000/Retinoblastoma__Update_on_Current_Management.12.aspx
37. Sultan I, Wilson MW, Nawaiseh I, Mehyar M, Kharma S, Al-Qudimat M, et al. Enucleation for retinoblastoma: the experience of a single center in Jordan. *International Ophthalmology*. agosto de 2010;30(4):407-14.
38. Kaliki S. How to do an enucleation for retinoblastoma. *Community Eye Health*. 2018;31(101):20-2.
39. González ME, Arias SA, Ospina MC, Suárez JC. Tratamiento conservador en pacientes con retinoblastoma bilateral. *Iatreia*. diciembre de 2008;21:s27-8.
40. Shields CL, Mashayekhi A, Au AK, Czyz C, Leahey A, Meadows AT, et al. The International Classification of Retinoblastoma Predicts Chemoreduction Success. *Ophthalmology*. diciembre de 2006;113(12):2276-80.
41. Kaliki S, Shields CL. Retinoblastoma: Achieving new standards with methods of chemotherapy. *Indian J Ophthalmol*. febrero de 2015;63(2):103-9.
42. Yanık Ö, Gündüz K, Yavuz K, Taçyıldız N, Ünal E. Chemotherapy in Retinoblastoma: Current Approaches. *Turk J Ophthalmol*. diciembre de 2015;45(6):259-67.
43. Lansingh VC, Eckert KA, Haik BG, Phillipps BX, Bosch-Canto V, Leal-Leal C, et al. Retinoblastoma in Mexico: part I. A review of general knowledge of the

- disease, diagnosis, and management. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*. octubre de 2015;72(5):299-306.
44. Chawla B, Jain A, Azad R. Conservative treatment modalities in retinoblastoma. *Indian J Ophthalmol*. septiembre de 2013;61(9):479-85.
 45. Shields CL, Fulco EM, Arias JD, Alarcon C, Pellegrini M, Rishi P, et al. Retinoblastoma frontiers with intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. *Eye*. febrero de 2013;27(2):253-64.
 46. Jesús María Peralta Calvo. Retinoblastoma Unilateral Estudio epidemiológico, clínico y genético en la población española entre 1996 y 2013 [Internet]. 2015. Disponible en: https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/675337/cidad_betegon_maria_del_pino.pdf?sequence=1&isAllowed=y
 47. Espejo F, López IR, Fernández-Teijeiro A, Figueroa RA, Granda MJD, Gutiérrez LC, et al. Diagnóstico y clasificación del retinoblastoma. *acta Estrabológica*. 2010;39:213-68.
 48. Lambert MP, Shields C, Meadows AT. A retrospective review of hearing in children with retinoblastoma treated with carboplatin-based chemotherapy. *Pediatric Blood & Cancer*. febrero de 2008;50(2):223-6.
 49. Manjandavida FP, Stathopoulos C, Zhang J, Honavar SG, Shields CL. Intra-arterial chemotherapy in retinoblastoma – A paradigm change. *Indian J Ophthalmol*. junio de 2019;67(6):740-54.
 50. Abramson DH, Fabius AWM, Issa R, Francis JH, Marr BP, Dunkel IJ, et al. Advanced Unilateral Retinoblastoma: The Impact of Ophthalmic Artery Chemosurgery on Enucleation Rate and Patient Survival at MSKCC. Vavvas D, editor. *PLOS ONE*. 28 de diciembre de 2015;10(12):e0145436.
 51. Gobin YP, Dunkel IJ, Marr, BP, Brodie SE, Abramson DH. Intra-arterial Chemotherapy for the Management of Retinoblastoma: Four-Year Experience. *Archives of Ophthalmology*. 13 de junio de 2011;129(6):732.

52. Garza GG, Moreno MAB, Calleja JH, Canto VB, Otero GI, Leal CL. Descripción y análisis preliminar del tratamiento intrarterial del retinoblastoma intraocular en México. :5.
53. Ghosh Ashis Kumar, Das Gupta. New approach of chemotherapy for the treatment of retinoblastoma: a review. Journal of Pediatrics & Neonatal Care. 2020;10:5.
54. Ramírez-Patiño L, Barnoya-Pérez de Engel M, Lara-Molina NC, Pérez-Villanueva H, Ramírez-Ortiz MA. Braquiterapia ocular en el tratamiento del retinoblastoma. Experiencia en el Hospital Infantil de México. Revista Mexicana de Oftalmología [Internet]. 19 de julio de 2019 [citado 26 de septiembre de 2020];93(4). Disponible en: http://www.rmo.com.mx/frame_esp.php?id=132
55. Shields JA, Parsons H, Shields CL, Giblin ME. The Role of Cryotherapy in the Management of Retinoblastoma. American Journal of Ophthalmology. septiembre de 1989;108(3):260-4.
56. Shields Jerry, Carol L. Shields, De Potter Patrick. Cryotherapy for Retinoblastoma. 1993;33. Disponible en: https://journals.lww.com/internationalophthalmology/Citation/1993/03330/Cryotherapy_for_Retinoblastoma.16.aspx
57. Borrego Velia. Eficacia y seguridad de la Termoquioterapia aplicada 2 a 4h, después de la quimioterapia, contra la aplicación 48h después de la quimioterapia en niños con Retinoblastoma. [Internet]. [Mexico D.F.]; 2013. Disponible en: http://repositorio.pediatrica.gob.mx:8180/bitstream/20.500.12103/284/1/tesis2013_112.pdf
58. Jerry A Shields, Carol L. Shields, De Potter Patrick. Photocoagulation of Retinoblastoma. International Ophthalmology Clinics [Internet]. 1993;33. Disponible en: https://journals.lww.com/internationalophthalmology/Citation/1993/03330/Photocoagulation_of_Retinoblastoma.15.aspx

x

59. Shields CL, Shields JA, Kiratli H, Potter PVD. Treatment of Retinoblastoma With Indirect Ophthalmoscope Laser Photocoagulation. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1 de septiembre de 1995;32(5):317-22.
60. Francois Doz, L Desjardins, Erica Quintana. Retinoblastoma. 1998;8(3):278-83.
61. Wendy Mejía. Características Clínicas, Terapéuticas e Histológicas de los Casos de Retinoblastoma en Pacientes Pediátricos del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde Enero 2008 a Diciembre del 2010 [Retrospectiva]. [Guayaquil]: Universidad Católica Santiago de Guayaquil; 2013.
62. Rishi P, Agarwal A, Chatterjee P, Sharma T, Sharma M, Saravanan M, et al. Intra-Arterial Chemotherapy for Retinoblastoma: Four-Year Results from Tertiary Center in India. *Ocular Oncology and Pathology*. 2020;6(1):66-73.
63. Chen M, Jiang H, Zhang J, Shen G, Jiang Y, Li H, et al. Outcome of intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma and its influencing factors: a retrospective study. *Acta Ophthalmologica*. septiembre de 2017;95(6):613-8.
64. Shields CL. Intra-arterial Chemotherapy for Retinoblastoma: Report No. 1, Control of Retinal Tumors, Subretinal Seeds, and Vitreous Seeds. *Archives of Ophthalmology*. 1 de noviembre de 2011;129(11):1399.
65. Ravindran K, Dalvin LA, Pulido JS, Brinjikji W. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: an updated systematic review and meta-analysis. *Journal of NeuroInterventional Surgery*. diciembre de 2019;11(12):1266-72.
66. Shields CL, Bas Z, Tadepalli S, Dalvin LA, Rao R, Schwendeman R, et al. Long-term (20-year) real-world outcomes of intravenous chemotherapy (chemoreduction) for retinoblastoma in 964 eyes of 554 patients at a single centre. *British Journal of Ophthalmology*. 12 de febrero de 2020;bjophthalmol-2019-315572.

67. Berry JL, Kogachi K, Murphree AL, Jubran R, Kim JW. A Review of Recurrent Retinoblastoma: Children's Hospital Los Angeles Classification and Treatment Guidelines. *Int Ophthalmol Clin*. 2019;59(2):65-75.
68. Shields CL, Ramasubramanian A, Thangappan A, Hartzell K, Leahey A, Meadows AT, et al. Chemoreduction for Group E Retinoblastoma: Comparison of Chemoreduction Alone Versus Chemoreduction Plus Low-Dose External Radiotherapy in 76 Eyes. *Ophthalmology*. marzo de 2009;116(3):544-551.e1.
69. Munier FL, Mosimann P, Puccinelli F, Gaillard M-C, Stathopoulos C, Houghton S, et al. First-line intra-arterial versus intravenous chemotherapy in unilateral sporadic group D retinoblastoma: evidence of better visual outcomes, ocular survival and shorter time to success with intra-arterial delivery from retrospective review of 20 years of treatment. *British Journal of Ophthalmology*. agosto de 2017;101(8):1086-93.
70. Kiratli H, Koç İ, Inam O, Varan A, Akyüz C. Retrospective analysis of primarily treated group D retinoblastoma. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. noviembre de 2018;256(11):2225-31.
71. Xu K, Liu J, Zhang C. Intra-arterial chemotherapy combined with VEC intravenous chemotherapy in the treatment of advanced retinoblastoma. :7.
72. Benz M, Scott I, Murray T, Kramer D, Toledano S. Complications of Systemic Chemotherapy as Treatment of Retinoblastoma. *Archives of Ophthalmology*. 1 de abril de 2000;118(4):572.
73. Ancona-Lezama D, Dalvin LA, Lucio-Alvarez JA, Jabbour P, Shields CL. Ophthalmic vascular events after intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: Real-World Comparison Between Primary and Secondary Treatments. *Retina (Philadelphia, Pa)*. diciembre de 2019;39(12):2264-72.
74. Rishi P, Sharma T, Koundanya V, Bansal N, Saravanan M, Ravikumar R, et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: First Indian report. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2015;63(4):331.

75. Shields CL. Intra-arterial Chemotherapy for Retinoblastoma: Report No. 2, Treatment Complications. Archives of Ophthalmology. 1 de noviembre de 2011;129(11):1407.
76. Chen S, Ji X, Liu M, Xia Z, Zheng H, Yin Q, et al. The value of MRI in evaluating the efficacy and complications with the treatment of intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. Oncotarget. 13 de junio de 2017;8(24):38413-25.
77. Habib LA, Francis JH, Fabius AW, Gobin PY, Dunkel IJ, Abramson DH. Second primary malignancies in retinoblastoma patients treated with intra-arterial chemotherapy: the first 10 years. British Journal of Ophthalmology. febrero de 2018;102(2):272-5.
78. Héctor Díliz. Evaluación del conocimiento del retinoblastoma en alumnos del último año de la carrera de medicina en universidades del d. F. Y siete estados [Internet] [Tesis]. [México D.F.]: Universidad Nacional Autónoma De México; 2007. Disponible en: file:///C:/Users/HP/Desktop/tesis2007_63.pdf
79. Bonanomi MTBC, Almeida MTA de, Cristofani LM, Odone Filho V. Retinoblastoma: a three-year-study at a Brazilian medical school hospital. Clinics. mayo de 2009;64(5):427-34.
80. Téllez W. Comparación entre quimioterapia intraarterial y endovenosa en combinación con quimioterapia intravítrea para el manejo de retinoblastoma: una revisión sistemática y meta-análisis [Internet]. [Lima]: Universidad Nacional Federico Villareal; 2020. Disponible en: <http://repositorio.unfv.edu.pe/bitstream/handle/UNFV/4285/TE%cc%81LLEZ%20CHIRINOS%20WALTER%20ANDREE%20EPIFANI%20-TI%cc%81TULO%20PROFESIONAL.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
81. Zhao J, Dimaras H, Massey C, Xu X, Huang D, Li B, et al. Pre-enucleation chemotherapy for eyes severely affected by retinoblastoma masks risk of tumor extension and increases death from metastasis. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. 1 de marzo de 2011;29(7):845-51.

82. Wang L, Han M, Zhao J, Wu C, Wang Z, Li J, et al. Intra-arterial chemotherapy for unilateral advanced intraocular retinoblastoma: Results and short-term complications. *Medicine*. octubre de 2018;97(42):e12676.
83. Pérez-Pérez JF. Características clínicas y tratamiento del retinoblastoma. :4.

ANEXOS

Anexo I

MATRIZ DE ESTUDIOS INTRAARTERIALES						
Base datos/ Autor	Revista	Año	Lugar	Diseño	Participantes	Resultados
PubMed/ Ravindran K, et al.,	British Medical Journal Q1	2019	Minnesota	Descriptivo	1467 ojos	Este tipo de revisión sistemática abarca 1467 ojos sometidos a quimioterapia intraarterial, donde se enuclearon 174 de 1467 ojos (11,8%). La tasa global de recuperación del globo ocular fue del 46,7%. Se logró el rescate del globo en 199 (63,3%) ojos del grupo A-C y 318 (35%) ojos del grupo D – E. La complicación ocular más común fue el desprendimiento de retina (23%), seguido por el edema periocular (13.7%) Las complicaciones sistémicas más comunes fueron neutropenia (16.5%) y náuseas / vómitos (11.6%).
PubMed/ Gobin P, et al.,	JAMA Ophthalmology Q1	2011	Nueva York	Retrospectivo observacional	95 ojos	En este estudio se aplicó quimioterapia intraarterial en 95 ojos. Según la clasificación Reese Ellsworth, 73 ojos estaban en la clasificación del grupo Vb, 10 ojos en el grupo Va, 4 ojos en el grupo IV y 8 ojos en los grupos I-III. Ninguno de los 12 ojos de los grupos I-IV tuvo que ser enucleado o irradiado. La enucleación se realizó en 19 de los 83 ojos del grupo V debido al crecimiento tumoral o la regresión tumoral insuficiente a pesar de la quimioterapia intraarterial. Existen 14 casos (14,7%) de decoloración de la piel en el área frontal mesial a lo largo del territorio de la arteria oftálmica; diez ojos (10.5%) desarrollaron edema y eritema periocular. Como complicación sistémica se observa la neutropenia en 29 casos (30.5%).
PubMed/ Rishi P, et al.,	Ocular Oncology and Pathology Q2	2020	India	Retrospectivo intervencional	15 ojos	Quince ojos se sometieron a quimioterapia intraarterial. La enucleación se realizó en 5 (33%) ojos. Tasas de salvamento ocular se lograron en 1 ojo (100%) en el grupo B, 2 ojos (67%) en grupo C (n = 3), 6 ojos (67%) en el grupo D (n = 9) y 1 ojo (50%) en el grupo E (n = 2). Las complicaciones fueron: catarata subcapsular posterior de grado 2 (n = 2), hemorragia vítrea grado 1 (n = 2), hemorragia vítrea grado 3 (n = 1), trastorno del nervio óptico de grado 3 (n = 2), estenosis transitoria de arteria oftálmica (n=2). Cambios hematológicos transitorios incluyó pancitopenia relativa (n = 4), leucopenia relativa (n = 5), trombocitopenia relativa (n = 4), eosinofilia (n = 2) y linfocitopenia relativa (n = 1).
PubMed/ Shields C, et al.,	JAMA Ophthalmology Q1	2011	Pennsylva nia	Retrospectivo intervencional	12 ojos	De 12 ojos tratados con quimioterapia intraarterial como tratamiento primario, se logró salvar el globo ocular en 8 casos (67%). Los ojos clasificados como grupo C o D mostraron un 100% de recuperación del globo, mientras que el grupo E tuvo un 33% de recuperación (2/6 ojos).

PubMed/ Chen M, et al.,	Acta Oftalmológica Q1	2016	China	Retrospectivo intervencional	107 ojos	Se revisaron retrospectivamente un total de 107 ojos de 73 pacientes con retinoblastoma sometidos a quimioterapia intraarterial. Después de ésta, se observó una tasa global de recuperación del globo ocular del 78,5% durante los periodos de seguimiento. Específicamente, el salvamento del globo se logró en el Grupo B (100%), Grupo C (100%), Grupo D (78,6%) y Grupo E (62%). 23 ojos (21,5%) tuvieron que ser enucleados por recidiva tumoral. Los eventos adversos oculares a corto plazo incluyeron edema palpebral (14%), congestión de la conjuntiva bulbar (29,9%) y lagrimeo excesivo (9,3%). Dieciséis pacientes experimentaron fiebre (14,9%) después del tratamiento. Se produjeron vómitos transitorios en 20 pacientes (18,6%)
-------------------------------	-----------------------------	------	-------	---------------------------------	----------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

PubMed/ Wang L, et al.,	Medicine Q2	2018	China	Retrospectivo observacional	61 ojos	En este estudio realizado en 61 ojos con retinoblastoma avanzado, 38 pertenecen al Group D (62.3%) y 23 al Group E (37.7%) según la clasificación de retinoblastoma. De los 61 ojos, 2 fueron enucleados tras la primera terapia por decisión de los padres, los demás fueron sometidos a quimioterapia intraarterial. 11 pacientes (18%) tuvieron que ser enucleados por recidiva tumoral (3 ojos), opacidades graves del vítreo (1 caso) o depósito (2 casos), incapaz de identificar si el nervio óptico fue invadido (3 casos) o no respondió a la terapia (2 ojos). La tasa global de recuperación del globo ocular fue del 78,7% (48/61) durante el seguimiento según calcificación o inactivación de tumores. El salvamento del globo se logró en el Grupo D (n = 32/38, 84,2%) y en el Grupo E (n = 16/23, 69,6%).
-------------------------------	-------------	------	-------	--------------------------------	---------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

MATRIZ COMPLICACIONES POST QUIMIOTERAPIA INTRAARTERIAL

Base datos/ Autor	Revista	Año	Lugar	Diseño	Participantes	Resultados
PubMed/ Kuifeng X, et al.,	Journal of the Balkan Union of Oncology Q2	2020	China	Retrospectivo intervencional	49 ojos	Las reacciones adversas de los pacientes que recibieron quimioterapia intraarterial: Enophthalmos 21 ojos (42,9%), edema de párpados 18 ojos (36,7%), ptosis 17 ojos (34,7%) y reacciones sistémicas como reacciones gastrointestinales en 9 ojos (20,5%) y Fiebre en 5 ojos (11,4%)
NCBI/ Shields C, et al.,	JAMA Ophthalmology Q1	2011	Pennsylva nia	Retrospectivo	17 ojos	En la segunda parte de un estudio de 17 ojos previamente descrito, al mes de haberles intervenido con quimioterapia intraarterial se observó edema palpebral (n = 13) 76,4%, blefaroptosis (n = 10) 58,8%, congestión orbitaria con dismotilidad temporal (n = 12) 70,5%. Después de la terapia, los hallazgos vasculares incluyeron estenosis de la arteria oftálmica (4 casos) y oclusión de la arteria retiniana (3 casos). Moteado epitelial sutil del pigmento retiniano en 9 casos y se observó atrofia coroidea en 5 casos.
PubMed/ Ancona D, et al.,	Retina Q1	2019	Filadelfia	Retrospectivo intervencional	203 ojos	Tras la quimioterapia intraarterial tanto como tratamiento primario o secundario, los eventos vasculares adversos por ojo son: oclusión de la arteria oftálmica en 15 ojos (7,38%), atrofia del epitelio pigmentario de la retina en 9 ojos (4,43%), atrofia coroidea en 6 ojos (2,95%), hemorragia vítrea en 5 ojos (2,46%), e isquemia macular en 2 (0,98%).

NCBI/ Shuxian C, et al.,	Oncotarget Q1	2017	China	Retrospectivo observacional	60 ojos	Tras la quimioterapia intraarterial, de los 60 globos oculares afectados, se dio isquemia vascular coroidea en un 15%, desprendimiento de retina con líquido subretiniano (56,7%) y hemorragia subretiniana (13,3%).
PubMed/ Habib L, et al.,	British Journal of Ophthalmology Q1	2017	Nueva York	Retrospectivo descriptiva	214 pacientes	En este estudio realizado en el Centro Oncológico Memorial Sloan Kettering durante 10 años, se encontró que el desarrollo de una segunda neoplasia maligna primaria en pacientes con retinoblastoma de línea germinal tratados con quimioterapia intraarterial sola fue de cuatro pacientes (1,86%)
MATRIZ QUIMIOTERAPIA INTRAVENOSA						
Base datos/autor	Revista	Año	Lugar	Diseño	Participantes	Resultados
PubMed/ Shields C, et al.,	Ophthalmology Q1	2009	Filadelfia	Retrospectivo Comparativo Descriptivo	64 ojos	Setenta y seis ojos de 56 pacientes con retinoblastoma del grupo E fueron tratados con solo quimioterapia intravenosa o quimioterapia intravenosa más radioterapia profiláctica de haz externo en dosis bajas. De los 76 ojos, 64 recibieron solo quimioterapia intravenosa y 12 recibieron quimioterapia combinada. De estos 16 (25%) se salvaron con terapia única y 13 (20%) con combinada, mientras que 22 (34%) fueron enucleados después de terapia única y 13 (20%) fueron enucleado después de terapia combinada.
PubMed/ Shields C, et al.,	Ophthalmology Q1	2006	Filadelfia	Retrospectivo intervencional	249 ojos	Todos los pacientes nuevos con retinoblastoma que fueron tratados con quimioterapia intravenosa. Se hizo tratamiento adyuvante con termoterapia, crioterapia o ambas. Al evaluar los ojos mediante la clasificación internacional de retinoblastoma, se logró el éxito en el 93% del grupo I, el 88% del grupo II, el 83% del grupo III, el 62% del grupo IV y el 43% del grupo V. Los 5 grupos principales según la clasificación Internacional de retinoblastoma mostraron una disminución progresiva en la tasa de éxito del grupo A al grupo D de la siguiente manera: 100% de éxito para el grupo A, 93% para el grupo B, 90% para el grupo C y 47% de éxito para el grupo D.
PubMed/ Shields C, et al.,	British Journal of Ophthalmology Q1	2020	Filadelfia	Retrospectivo Observaciona l	994 ojos	De 994 ojos donde se aplicó quimioterapia intravenosa de primera línea para el retinoblastoma proporcionó control tumoral completo para los grupos A (96%), B (91%), C (91%), D (71%) y E (32%), evitando la enucleación o braquiterapia.

PubMed/ Fabian ID, et al.,	British Journal of Ophthalmology Q1	2017	Londres	Retrospectivo Descriptivo	64 ojos	Un análisis retrospectivo de 64 ojos del grupo D tratado con quimioterapia intravenosa primaria, desde 2002 hasta 2014. De los 64 ojos tratados, el 95% requirió más tratamientos, principalmente en forma de termoterapia transpupilar y / o crioterapia. De las 24 (37%) enucleaciones secundarias, el 42% se realizaron durante el primer año de seguimiento, 58% después del primer año, 38% después del segundo año y el 25% después del tercer año. Los eventos adversos relacionados con el desprendimiento de la quimioterapia intravenosa incluyeron neutropenia febril de grado 3 en 21 (40%) pacientes y anafilaxia de grado 3 después de carboplatino administrado en 2 (4%).
PubMed/ Benz M, et al.,	Archives of Ophthalmology Q1	2000	Florida	Descriptivo	12 ojos	Este estudio describe las causas de hospitalización durante la aplicación de quimioterapia intravenosa en 12 ojos con diagnóstico de retinoblastoma. Esto incluyó neutropenia en 5 pacientes (41,6%), y fiebre y trombocitopenia en 4 pacientes (33,3%).
NCBI/ Berry J, et al.,	Pediatric Blood and Cancer Q1	2017	Los Ángeles	Retrospectivo Descriptivo	139 ojos	Se realizó una revisión retrospectiva de pacientes con retinoblastoma del Grupo D / E con recopilación de datos de 1995 a 2015. Se trataron 139 ojos (102 del grupo D, 37 grupo E) con quimioterapia sistémica, donde después de la terapéutica, 58 de los 139 ojos (30 del grupo D, 28 del grupo E) fueron enucleados de forma secundaria por fracaso del tratamiento (41,7%).

MATRIZ QUIMIOTERAPIA INTRAARTERIAL E INTRAVENOSA

Base datos/ Autor	Revista	Año	Lugar	Diseño	Participantes	Resultados
PubMed/ Chen Q, et al.,	BMC Cáncer Q2	2018	China	Metaanálisis	1541 ojos	Se identificaron 26 estudios que incluyeron 1541 ojos (IAC: 445 ojos; IVC: 1096 ojos). La tasa del éxito general fue mayor con IAC que con IVC (75,7% [IC del 95%: 65,7% -83,6%] frente a 69,5% [IC del 95%: 51,9% -82,8%]). El rescate del globo ocular con IAC fue mayor que con IVC en los ojos del grupo D (79,5% [IC 95%: 71,8% -85,4%] frente a 55,1% [IC 95%:45,6% -64,2%]), C (91,3% [IC del 95%: 65,9% -98,3%] frente al 89,0% [IC del 95%: 69,0% -96,7%]), pero no en los grupos B (95,8% [IC del 95%: 57,5% -99,7%] frente a 82,5% [IC del 95%: 58,9% -94,0%]), y ojos E (51,2% [IC del 95%: 37,0% -65,2 %] vs.43,2% [IC del 95%: 18,3% -72,1%]) .
PubMed/ Munier F, et al.,	British Journal of Ophthalmology Q1	2017	Suiza	Retrospectivo Comparativo	48 ojos	Se estudió 48 pacientes con retinoblastoma unilateral del grupo D quienes recibieron solo IAC o IVC como modalidad de tratamiento principal. En total, se compararon 23 pacientes tratados con IVC de primera línea, incluidos dos casos en los que se intentó por primera vez la IAC pero fracasaron por factores anatómicos, con 25 casos con IAC de primera línea. Ninguno del grupo IAC requirió enucleación. Las complicaciones oculares como el desprendimiento de retina se presentaron en 14 ojos (60.8%) con IAC versus 14 ojos (56%) con IVC y retinopatía en 8 (32%) casos con IAC versus 4 ojos (17,3 %) con IVC. De acuerdo con las complicaciones sistémicas vieron alteración cardiorrespiratoria solo con IAC en 4 casos (16%). Se presentaron náuseas en 4 pacientes con IAC (16%) y 5 pacientes con IVC (21,7%).

PubMed/ Shields C, et al.,	Asia-Pacific Journal of Ophthalmology Q1	2016	Filadelfia	Retrospectivo comparativo intervencional	91 ojos	De 91 pacientes con retinoblastoma unilateral, la IVC se utilizó en 42 (46%) casos y la IAC en 49 (54%). La tasa de salvamento ocular al utilizar quimioterapia intravenosa se separó según el estadio de retinoblastoma. Grupo B 6/7 ojos, 85%; grupo C 7/7, 100%; grupo D 13/25 casos, 48%; grupo E 2/3 casos, 66%. En cambio al utilizar quimioterapia intraarterial según el estadio de retinoblastoma se determina salvamento ocular: Grupo B 2/2 ojos, 100%; grupo C 4/4, 100%; grupo D 20/22 casos, 91%; grupo E 10/21 casos, 48%. Me da una tasa global de salvamento ocular tras usar quimioterapia intraarterial de 74%. El rescate del globo no fue significativamente diferente en los grupos B, C o E, pero hubo un rescate del globo significativamente mejor con IAC para el grupo D (48% vs 91%, P = 0,004).
PubMed/ Hayyam K, et al.,	Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology Q1	2018	Alemania	Retrospectivo comparativo intervencional	67 ojos	De 87 ojos, 9 ojos recibieron enucleación primaria. Hubo 3 grupos de tratamiento; 37 (42,6%) ojos recibieron IVC y 30 (34,5%) ojos tenían IAC. La tasa de enucleación en ojos tratados con IVC fue del 56,8% con 21 ojos extirpados. Con IAC se tuvo que enuclear al 23,3% (7 ojos). En el grupo de IVC, las complicaciones graves más comunes que encontramos fueron atrofia coriorretiniana generalizada (cinco pacientes/13.5%) y hemorragia vítrea (tres pacientes/8.1%). En el grupo IAC, había alopecia frontal permanente en dos pacientes (6%) y atrofia coriorretiniana generalizada en tres ojos (10%) después de 1, 2 y 2 ciclos respectivamente).

IAC: Quimioterapia Intraarterial IVC: Quimioterapia intravenosa

Elaborado: Karol Maldonado Jiménez, Renata Maldonado Torres

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Yo, **RENATA ELIZABETH MALDONADO TORRES**, portador(a) de la cédula de ciudadanía No. **0302094065** Y Yo, **KAROL MICHELLE MALDONADO JIMENEZ**, portador(a) de la cédula de ciudadanía No. **1900427830**. En calidad de autoras y titulares de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **"QUIMIOTERAPIA INTRAARTERIAL VERSUS QUIMOTERAPIA INTRAVENOSA, OPCIONES TERAPEUTICAS EN EL RETINOBLASTOMA"** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 del Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconocemos a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos. Así mismo, autorizamos a la Universidad para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 05 de Octubre de 2020



RENATA E. MALDONADO TORRES
C.I. 0302094065



KAROL M. MALDONADO JIMENEZ
C.I 1900427830