



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**Escuela de Graduados**

**TESIS PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

**TEMA:**

**“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”**

**AUTOR:**

**Dra. Wendy Mejía Castañeda.**

**DIRECTOR:**

**Dr. Luis Sarrazín Moreira.**

**Guayaquil – Ecuador**

**2013**

## **CERTIFICACIÓN DE AUTORÍA DE TESIS**

La responsabilidad de los hechos, doctrinas e ideas expuestas en ésta tesis, corresponden exclusivamente al autor; por lo cual todos los efectos académicos y legales que se desprendan de la presente investigación serán de mi exclusiva responsabilidad.

**Dra. Wendy Mejía Castañeda.**

**Guayaquil, septiembre del 2012**

## **Agradecimiento**

**A Dios**, por darme la oportunidad de estar en este mundo y permitirme culminar mis estudios en tal noble profesión y poder así ayudar en lo posible a los que necesitan de mis servicios como profesional.

**A mi Familia**, a cada uno de los integrantes de mi hermosa familia quienes siempre estuvieron a mi lado dándome su apoyo tanto sentimental como económico.

**A mis Profesores**, por la generosidad de sus conocimientos, en especial al director de mi tesis, Dr. Luis Sarrazín por ser la luz en medio de la oscuridad, por la paciencia y el tiempo que amerita la revisión de una tesis, por sus sabias experiencias que me ayudaron a ordenar y guiarme en la culminación de mi trabajo.

**A los Niños**, ya que ellos fueron mi inspiración para soportar aquellas interminables guardias cuidando de esos pequeños angelitos.

Agradezco además al Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde y al servicio de estadística por la ayuda logística proporcionada para la ejecución de mi tesis.

**Dra. Wendy Mejía Castañeda.**

## **Dedicatoria**

### **Mi tesis la dedico con amor y cariño:**

A Dios, a mi Familia, a los Niños, a mis Profesores, a mis Amigos y Compañeros de aula.

A los Directivos del Postgrado de Pediatría tanto de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil como de la Honorable Junta de Beneficencia de Guayaquil por mantener tan hermoso convenio con el fin de formar nuevos especialistas para el país y el mundo.

## RESUMEN

**Antecedentes:** El Retinoblastoma es la neoplasia primaria intraocular más frecuente entre los niños, y su aparición tiene un impacto negativo muy importante para el niño y sus familiares. En el Hospital de Niños Dr. “Roberto Gilbert Elizalde” de la Ciudad de Guayaquil - Ecuador en 3 años, 24 pacientes fueron atendidos por este diagnóstico, sin embargo no se conoce las características epidemiológicas de estos pacientes y cuales han sido los tratamientos que se les han realizado. **Objetivo:** Establecer las características clínicas, terapéuticas e histológicas del retinoblastoma en pacientes pediátricos atendidos en el Hospital de Niños Dr. “Roberto Gilbert Elizalde” en el periodo 01-enero -2008 al 31- diciembre -2010 **Metodología:** Se realizó un estudio retrospectivo tipo reporte de casos en el que se incluyeron 24 pacientes atendidos entre el 01- enero - 2008 al 31- Diciembre- 2010, resaltando que 5 pacientes salieron del estudio por no cumplir con los criterios de inclusión de la muestra. **Análisis estadístico:** Para la descripción de las variables se emplearon frecuencias simples, porcentajes, desviación estándar y promedios. **Resultado:** El 2009 fue el año con mayor incidencia de casos (1.8). El 89,5% tenían entre 0 y 4 años de edad. Hubo predominio por el sexo masculino con un 57,9% en relación al sexo femenino cuyo porcentaje fue de 42,1%. El 47,3% procedió de la provincia del Guayas seguida de la provincia de Manabí con un 26,3%. El 89,5% de los casos la ubicación del tumor fue unilateral. El 42,1% refirió sintomatología entre 1 y 6 meses seguido de otro 42,1% cuya aparición de los síntomas fueron de 7 a 12 meses hasta llegar a la valoración oftalmológica. El síntoma más frecuente fue la leucocoria con un 36,8% seguido del estrabismo con un 21%. La biopsia fue positiva en el 95% y en el 94,7% de los casos se hizo enucleación con igual sobrevida.

**Palabras clave:** PEDIATRIA.TUMORES OCULARES.RETINOBLASTOMA.

## SUMMARY

**Background:** retinoblastoma is the most common intraocular primary malignancy among children their appearance has a major negative impact on children and their families. At children's Hospital Dr. "Roberto Gilbert Elizalde" City of Guayaquil – Ecuador in there year 24 patients were treated for this diagnosis, however no know epidemiological characteristics of these patients and what have been the treatments were been performed. **Objective:** To establish the clinical, therapeutic and histological retinoblastoma in pediatric patients treated at Children's Hospital Dr. "Roberto Gilbert Elizalde in the period 01 January 2008 to 31 December 2010". **Methodology:** A retrospective study type case reports which included 24 patients seen between 01 January 2008 to 31 December 2010, noting that five patients left the study for not meeting the criteria for inclusion in de sample. **Statistical Analysis:** For the description of the variables used simple frequencies, percentages, averages, and standard deviation. **Result:** 2009 was the year with the highest incidence (1.8). The 89.5% were between 0 and 4 years old. There was a predominance of males with 57.9% in relation to females whose percentage was 42.1%. In 47.3% came from the province of Guayas followed Manabí province with 26.3%. The 89.5% of cases where the tumor was unilateral. 42.1% reported symptom between 1 and 6 months followed by another 42, 1 % whose onset of symptoms were 7 – 12 months to reach ophthalmic evaluation. The most common symptom is the leucocoria with 36.8%, strabismus followed with 21%. The biopsy was positive in 95% and in 94.7% of cases was enucleation with similarities to outlive.

**Keywords:** PEDIATRIC. TUMORES OCULARES. RETINOBLASTOMA.

# INDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	¡Error! Marcador no definido.
<b>2. EL PROBLEMA</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Identificación, valoración y planteamiento</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Formulación</b> .....	<b>3</b>
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>4</b>
<b>3.1 Generales</b> .....	<b>4</b>
<b>3.2 Específicos</b> .....	<b>4</b>
<b>4. REVISIÓN DE LA LITERATURA</b> .....	<b>5</b>
<b>4.1 Marco Referencial.</b> .....	<b>5</b>
<b>4.2 Marco Teórico</b> .....	<b>6</b>
<b>4.2.1 Generalidades</b> .....	<b>6</b>
<b>4.2.2 Fisiopatología</b> .....	<b>6</b>
<b>4.2.3 Historia Natural</b> .....	<b>7</b>
<b>4.2.4 Rol de la Genética</b> .....	<b>8</b>
<b>4.2.5 Diagnóstico</b> .....	<b>8</b>
<b>Pruebas de diagnóstico</b> .....	<b>10</b>
<b>4.2.6 Sistema de Estadificación de Abramson para el retinoblastoma</b> .....	<b>10</b>
<b>1.- Enfermedad Intraocular</b> .....	<b>10</b>
<b>2.- Enfermedad Orbitaria</b> .....	<b>10</b>
<b>3.- Enfermedad en el Nervio Óptico</b> .....	<b>11</b>
<b>4.- Metástasis Intracraneanas</b> .....	<b>11</b>
<b>5.- Metástasis a Distancia</b> .....	<b>11</b>
<b>Historia Familiar</b> .....	<b>11</b>
<b>Diagnóstico Diferencial</b> .....	<b>12</b>
<b>4.2.7 Tratamiento</b> .....	<b>13</b>
<b>Láser termoterapia</b> .....	<b>13</b>
<b>Crioterapia</b> .....	<b>14</b>
<b>Radioterapia</b> .....	<b>14</b>
<b>Quimioterapia</b> .....	<b>15</b>
<b>Enucleación</b> .....	<b>15</b>
<b>4.2.8 Seguimiento</b> .....	<b>16</b>
<b>5.- FORMULARIO DE HIPOTESIS</b> .....	<b>16</b>

<b>6.- MÉTODO.....</b>	<b>17</b>
<b>6.1 Justificación de la elección del método .....</b>	<b>17</b>
<b>6.2 Diseño de la investigación .....</b>	<b>17</b>
<b>6.2.1 Criterios y procedimientos de selección de la muestra.....</b>	<b>17</b>
<b>6.2.2 Técnica de recolección de la información .....</b>	<b>17</b>
<b>6.2.3 Técnicas de análisis de la información.....</b>	<b>18</b>
<b>6.3 Variables .....</b>	<b>18</b>
<b>6.3.1 Técnicas de recolección de la información.....</b>	<b>19</b>
<b>7. PRESENTACION DE RESULTADOS .....</b>	<b>20</b>
<b>8. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>25</b>
<b>9. CONCLUSIONES.....</b>	<b>27</b>
<b>10. VALORACIÓN CRÍTICA DE LA INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>28</b>
<b>REFERENCIA BIBLIOGRAFICA .....</b>	<b>29</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>32</b>
<b>Anexo 1: Base de Datos .....</b>	<b>33</b>

## INDICE TABLAS

Tabla 6-1: Matriz de Operacionalización de Variables.....	19
Tabla 7-1: Incidencia Anual de Casos de Retinoblastoma en Pacientes Pediátricos en el Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde.....	20
Tabla 7-2: Edad de los pacientes afectados por la presencia de retinoblastoma.....	21
Tabla 7-3: Provincias de procedencia de los pacientes con diagnóstico de retinoblastoma.....	21
Tabla 7-4: Ubicación de la lesión tumoral en los pacientes.....	22
Tabla 7-5: Tiempo de aparición de los síntomas hasta el diagnóstico de la neoplasia en los pacientes incluidos en el estudio.....	22
Tabla 7-6: Predominio del retinoblastoma por el sexo masculino.....	23
Tabla 7-7: Signos y Síntomas presentes en los pacientes pediátricos con diagnóstico de retinoblastoma.....	23
Tabla 7-8: Pacientes pediátricos con retinoblastoma en quienes se realizó biopsia.....	24
Tabla 7-9: Tipos de tratamientos empleados en pacientes pediátricos con retinoblastoma atendidos en el Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde.....	24

## 1. INTRODUCCIÓN

Son muchos los investigadores médicos y biólogos (Pawius, Hey, Wardrop, Langenbech, Robin, Nystin, Virchow, Flexner, Winsterteiner) que han hecho varias contribuciones sobre el retinoblastoma pero mucho de lo que se conoce al respecto, está cambiando en los últimos informes (1-2). Lo que parece estar claro es que el retinoblastoma es el tumor maligno primario más común de la infancia.

A nivel mundial, la incidencia de retinoblastoma se registra en alrededor de 11 casos por cada millón de niños menores de 5 años. Una estimación más comúnmente usada es un caso de retinoblastoma por 18.000 – 30.000 nacidos vivos. Sin embargo estas cifras pueden tener variaciones por influencia racial. Por ejemplo en Filipinas, los informes publicados han estimado que la incidencia es más que un caso de retinoblastoma por 18.000 nacidos vivos, mientras que en los Estados Unidos se estima que 250 a 500 nuevos casos de retinoblastoma se producen cada año (1).

Las tasas de supervivencia para los pacientes con retinoblastoma es de 86 al 92 %. Sin embargo, estas cifras se deben mantener en el contexto de las mutaciones somáticas. En la actualidad, se sabe que la tasa de supervivencia de los pacientes con la mutación genómica se reduce con cada década de la vida (1).

Los niños con retinoblastoma que ha invadido el nervio óptico, la coroides la esclerótica, la órbita o la cámara anterior requieren quimioterapia, ya que están en mayor riesgo de metástasis y por consiguiente la muerte. En países desarrollados, el 98 % de los niños con retinoblastoma sobreviven y pueden llevar una vida larga y productiva. Sin embargo en los países menos adelantados el 50 % de los niños mueren a causa de la extensión del tumor (2).

En Ecuador no se sabe la incidencia del tumor (3), pero el registro de tumores de SOLCA (4) informan que este tumor tiene una prevalencia del 32% entre todas las enfermedades oncológicas que afectan el globo ocular.

La caracterización de la enfermedad es un pilar fundamental en el tratamiento de este tumor, ya que es importante para los médicos, considerar que el pronóstico de una persona depende de los factores que podrían afectar la enfermedad y tratamiento. Esto quiere decir que el médico funda su pronóstico en los trabajos realizados por algunos investigadores durante muchos años sobre centenares de personas con cáncer.

Cuando es posible, el médico usa las estadísticas basadas en grupo de personas cuya situación es más similar a la de un paciente individual. Es importante tener en cuenta, sin embargo, que el pronóstico es solo una predicción. El médico no puede estar absolutamente seguro sobre el resultado de un paciente en particular.

En el Hospital de Niños Dr. "Roberto Gilbert Elizalde" no existía aún esta información y se hacía necesaria su creación con el propósito de que se logren todos los aspectos mencionados.

## **2. EL PROBLEMA**

### **2.1 Identificación, valoración y planteamiento**

El Hospital de Niños Dr. “Roberto Gilbert Elizalde” es una institución donde se brindan servicios médicos de especialidad pediátrica, miles de pacientes son atendidos en sus instalaciones. Uno de los más demandados es el servicio de oftalmología. Una gran cantidad de patologías son atendidas, entre estas las neoplasias representan una demanda especial debido a las complicaciones que se asocian a su padecimiento en un niño.

El retinoblastoma es una patología que si bien se ha informado de una baja incidencia, las consecuencias en los pacientes pediátricos que lo han desarrollado así como para la familia de éste, son devastadoras.

Un importante eslabón para el manejo correcto de esta patología es saber qué se está haciendo, cuál es la frecuencia, qué características presentan estos pacientes; sin embargo esta información no está disponible en el hospital y esto dificulta establecer las pautas para desarrollar estudios de evaluación, pronóstico y tratamiento.

### **2.2 Formulación**

¿Cuáles son las características clínicas, terapéuticas e histológicas de los casos de Retinoblastoma en Pacientes Pediátricos que fueron atendidos en el Hospital de Niños Dr. “Roberto Gilbert Elizalde” en el periodo 01- enero 2008 al 31- diciembre 2010?

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Generales**

Establecer las características, terapéuticas e histológicas del retinoblastoma en pacientes pediátricos atendidos en el hospital de niños Dr. "Roberto Gilbert Elizalde" en el periodo Enero 2008 a Diciembre 2010.

#### **3.2 Específicos**

- Determinar las características de los pacientes pediátricos incorporados al estudio por diagnóstico de retinoblastoma.
- Determinar el intervalo de tiempo promedio transcurrido entre la observación de los primeros signos y síntomas por parte de los padres y la primera evaluación oftalmológica de los niños con retinoblastoma.
- Describir las características clínicas del retinoblastoma en los pacientes estudiados.
- Describir las formas de tratamiento empleada para el manejo terapéutico de la enfermedad en muestra.
- Identificar la morbilidad y mortalidad producida por este tumor en los pacientes pediátricos incluidos en el estudio.

## 4. REVISIÓN DE LA LITERATURA

### 4.1 Marco Referencial.

Sobre retinoblastoma se han realizado muchos aportes desde hace varias centurias (1):

- En 1657, en Ámsterdam, Pawius proporciona la primera descripción del tumor.
- En 1805, Hey utiliza el término haematodes para definir esta lesión.
- En 1809, Wardrop realiza la primera descripción macroscópica del tumor, la extensión del mismo al nervio óptico, cerebro y la presencia de metástasis.
- En 1836, Langenbech Robín y Nystin de París determinan el origen retiniano del tumor.
- En 1864, Virchow determina que el retinoblastoma se origina a partir de las células gliales de sostén.
- En 1891, Flexner del Johns Hopkins fue el primero en darse cuenta de rosetas en el tumor.
- En 1897, Witersteiner propuso el término de neuroepitelioma.
- En 1926, la Sociedad Oftalmológica Estadounidense adopta el término de retinoblastoma como un término oficial para esta entidad.
- En 1960, aparece la clasificación de Reese - Ellsworth, pero no es un esquema real de clasificación.
- En 1970, Tsao y sus colegas establecieron que el tumor se origina a partir de precursores de fotorreceptoras.
- En Abril del 2003, en París un grupo de expertos pertenecientes al (Childrens Oncology Group, COG) presentan la clasificación

internacional del retinoblastoma.

- En octubre del 2007 en el Hospital St. Jude (Memphis, Tennessee) se señala que el retinoblastoma puede surgir de las interneuronas horizontales de la retina.

## **4.2 Marco Teórico**

### **Retinoblastoma.**

#### **4.2.1 Generalidades**

Es una neoplasia intraocular maligna primaria, que se origina en los retinoblastos inmaduros. Uno de los más frecuentes en la infancia entre todas las neoplasias pediátricas, con una incidencia de aproximadamente de un caso por cada 20.000 personas vivas, afectando a hombres y mujeres por igual (5). La edad media al diagnóstico es de 12 meses en los casos bilaterales y de 24 meses en los casos unilaterales (5). La aparición después de los 5 años de edad es raro, pero si se han reportado casos en adultos.

#### **4.2.2 Fisiopatología**

Es casi un consenso que el retinoblastoma se deriva generalmente de una mutación en el brazo largo del cromosoma 13 banda 13 q 14 de las células multipotenciales de la retina interna o externa. Intraocularmente, exhibe una variedad de patrones de crecimiento (2).

Un primer patrón es el crecimiento endofítico, que se produce cuando el tumor cruza la membrana limitante interna y forma una masa blanca o crema ubicada en el ojo. Generalmente significa metástasis vítrea, separada por pequeños fragmentos de tejido, del tumor principal. En algunos casos, suele ser amplia y permite que las células tumorales se vean como masas esferoidales flotando en la cámara vítrea y en la cámara anterior, simulando una endoftalmitis o iridociclitis, y oscureciendo

la masa primaria. El crecimiento de este tejido tumoral en otras áreas de la retina puede ser confundido con tumores multicéntricos (2).

El segundo patrón es el crecimiento exofítico que se produce en el espacio subretiniano. Este a menudo se asocia con la acumulación de líquido subretiniano y desprendimiento de la retina. Las células tumorales pueden infiltrarse a través de la membrana de Bruch en la coroides y después invadir cualquiera de los vasos sanguíneos o los nervios ciliares o vasos. Los vasos retinianos se observan aumentados de calibre y tortuosos, superpuestos a la masa (2).

Finalmente el crecimiento difuso infiltrante es un subtipo raro (1,5%). Aquí las células tumorales infiltran la retina, sin una masa tumoral evidente, con un crecimiento lento y plano. La masa de color blanco como existe en el retinoblastoma típico es muy raro (2).

#### **4.2.3 Historia Natural**

Si el retinoblastoma no se trata, va a crecer y producir la siembra neoplásica en el ojo, lo que conduce a desprendimiento de la retina, necrosis, invasión de la órbita, invasión del nervio óptico, e invasión del sistema nervioso central.

Las metástasis ocurren generalmente dentro de los primeros 12 meses. Por lo general, las mismas se producen por invasión directa al sistema nervioso central a través del nervio óptico. El tumor también puede extenderse a través del espacio subaracnoideo al nervio óptico contralateral o a través del líquido cefalorraquídeo al sistema nervioso central. Por vía hematológica puede ir a pulmones, huesos y cerebro. Casi todos los pacientes no tratados mueren por extensión intracraneal y la enfermedad diseminada en 2 años. Los factores de mal pronóstico incluyen un retraso en el diagnóstico de tumores de mayor tamaño, mayor de edad, la evidencia de afectación del nervio óptico y la extensión

extraocular (6).

#### **4.2.4 Rol de la Genética**

El gen de retinoblastoma es un gen supresor tumoral, localizado en el brazo largo del cromosoma 13 en la región 14 que codifica la proteína del RB1. En condiciones normales la proteína codificada por éste gen es un regulador negativo de la proliferación celular, su inactivación conduce por lo tanto a la eliminación de esta barrera produciéndose un crecimiento celular desordenado que finalmente desemboca en la producción del tumor. A estos genes que desempeñan una regulación negativa sobre el ciclo celular se les denomina genes supresores de tumores ya que su inactivación aumenta la probabilidad de desarrollar un cáncer. La enfermedad se produce a partir de cualquier mutación que inactiva ambos alelos normales. Aproximadamente el 60% de las causas retinoblastoma son secundarias a mutaciones somáticas y no hereditarias. Tales mutaciones dan lugar predominantemente a tumores unilaterales, unifocales. Aproximadamente el 40% de los tumores son resultado de mutaciones en línea germinal, ya sea herencia de una mutación familiar germinal preexistente (antecedentes familiares, el 10%) o una mutación germinal de nueva aparición (historia familiar negativa, el 30%). El patrón de herencia típica es el tipo autosómico dominante (7).

#### **4.2.5 Diagnóstico**

El retinoblastoma, clásicamente aparece como una masa nodular gris translúcida o como una masa blanca opaca (reflejo blanco, pupila blanca, en vez del reflejo rojo normal) que se conoce como Leucocoria y es el signo de presentación más frecuente y muchas veces se nota por referencias familiares. En el examen físico el reflejo normal puede ser rojo o naranja y puede variar por pigmentación del iris, en función de la angulación, incluso el disco óptico normal, puede emitir un tono amarillento, y esto no debe ser motivo de alarma. Un reflejo rojo anormal

se caracteriza por una falta de reflejo rojo-naranja, que puede o no puede ser reemplazado por un reflejo blanco, como una leucocoria y está consistentemente ausente en todas las posiciones o en cierta posición de la mirada (8).

Desde el nacimiento hasta los 3 años de edad, se debe preguntar a los padres si tienen alguna duda sobre los ojos de sus hijos. El examen físico también debe incluir una evaluación del reflejo rojo, examinar los globos oculares en busca de anomalías hasta que el niño cumpla los 3 años de edad y se pueda probar la agudeza visual. Si se observa leucocoria, o si hay alguna duda sobre el reflejo rojo, el paciente debe ser referido a un oftalmólogo lo más pronto posible (9).

El segundo signo más común del retinoblastoma es el estrabismo (desviación del alineamiento de un ojo en relación al otro, impidiendo la fijación bifoveolar). Otras posibles manifestaciones incluyen ojo rojo, lagrimeo, opacidad corneal, decoloración del iris (causada por la neovascularización), inflamación, hifema (sangre en la cámara anterior), convulsiones, dolor y glaucoma (8).

En raras ocasiones, un tumor con características similares al retinoblastoma se desarrolla en la región paraselar del cerebro o de la glándula pineal (pinealoblastoma) (9). La presencia de pinealoblastoma en combinación con retinoblastoma bilateral, también conocido como retinoblastoma trilateral, se observa en el 8% de los pacientes con retinoblastoma bilateral o familiar, estos pacientes pueden presentar cefalea, vómitos, hidrocefalia y meningismo (10).

El diagnóstico del retinoblastoma generalmente se basa en el aspecto oftalmoscópico del tumor, pero una anamnesis y examen de los sistemas siempre se debe realizar. Se debe prestar especial atención a los factores de riesgo para otras enfermedades que cursan con leucocoria.

## ***Pruebas de diagnóstico***

La ecografía es útil en la detección de calcificaciones intralesional que es típico del retinoblastoma, ya que emplea ondas sonoras para penetrar y demarcar las estructuras del ojo, determina el grosor y la altura de los tumores. La tomografía axial computarizada puede detectar calcificaciones, pero se usa con menos frecuencia debido a la preocupación sobre la exposición a radiaciones, se usa para detectar si hay tumor fuera del ojo o en el cerebro. Una Resonancia Nuclear Magnética también se debe incluir entre las pruebas diagnósticas para buscar extensión extraocular de los tumores y excluir retinoblastoma trilateral en pacientes con mutaciones en la línea germina (11).

La enfermedad metastásica sin evidencia del compromiso del nervio óptico es rara. La punción lumbar con análisis del líquido cefalorraquídeo, aspiración de médula ósea y gammagrafía ósea no se realizan de forma rutinaria, sin embargo estas pruebas están indicadas en los niños con enfermedad intraocular avanzada o con evidencia de enfermedad extraocular (12).

### ***4.2.6 Sistema de Estadificación de Abramson para el retinoblastoma (13)***

#### **1.- Enfermedad Intraocular**

- a) Tumores retinianos.
- b) Extensión a la coroides.
- c) Extensión hasta la lámina cribosa.
- d) Extensión dentro de la esclera.

#### **2.- Enfermedad Orbitaria**

- a) Tumores orbitarios:
  - 1.- Sospechoso (hallazgo de células epiesclerales aisladas en la

patología).

2.- Confirmado (por biopsia en la masa orbitaria).

b) Invasión nodal local.

### **3.- Enfermedad en el Nervio Óptico**

a) Tumor más allá de la lámina cribosa, pero sin incluir la línea de sección.

b) Tumor en la línea de sección.

### **4.- Metástasis Intracraneanas**

a) Solamente LCR positivo.

b) Masa en SNC.

### **5.- Metástasis a Distancia**

a) Médula o hueso positivos.

b) Invasión de otro órgano.

### ***Historia Familiar***

Los futuros padres con antecedentes familiares de retinoblastoma deben ser referidos para consejería genética. Todos los niños con antecedentes familiares de retinoblastoma deben ser examinados inmediatamente después del nacimiento y el examen debe repetirse cada 4 a 6 semanas hasta completar el año de edad y luego cada dos a tres meses hasta los 3 años de edad. El riesgo de retinoblastoma es variable dependiendo de la relación con el miembro de la familia afectada y el tipo de mutación. Se debe considerar las pruebas de mutación génica del retinoblastoma en los familiares que están en riesgo, las personas con historia familiar tienen un riesgo elevado de transmitir esta condición a sus descendientes (50%). El Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP) ofrece la oportunidad de tener un hijo sin transmitir la enfermedad genética, éste es un nuevo método de diagnóstico que se realiza en el embrión antes de su implantación en el útero, ya que nos informa del

estado de cada embrión concebido y permite que únicamente los sanos sean transferidos al útero (7).

En un estudio retrospectivo (13) efectuados en 1.831 pacientes con retinoblastoma y antecedentes familiares de la enfermedad, que fueron monitoreados desde su nacimiento fueron diagnosticados a una enfermedad más joven (media de 8 meses) pero tenían mejor supervivencia a 5 años que los que tenían una historia familiar positiva y no se sometieron a vigilancia (68% frente a 38% respectivamente, con un 71% frente a un 15% de supervivencia de los tumores oculares unilaterales y el 67% frente al 43% de los tumores bilaterales).

### ***Diagnóstico Diferencial***

La mayoría de las enfermedades se pueden diferenciar fácilmente del retinoblastoma por medio de un cuidadoso examen clínico (1,11-13):

- La *Enfermedad de Coats*, es una enfermedad ocular idiopática presente predominantemente en niños. Se caracteriza por la presencia de vasos patológicos telangiectásicos que infiltran la retina y conducen a la acumulación de líquido subretiniano y lípidos, que semejan leucocoria. Es la patología más comúnmente confundida con retinoblastoma, pero se diferencia por la falta de calcificación de la masa tumoral.
- La *Hiperplasia Vítrea Primaria Persistente*, o (síndrome persistente de la vasculatura fetal), es una anomalía congénita unilateral del desarrollo, caracterizada por la presencia de restos embriológicos de tejido mesenquimatoso en la cavidad vítrea. Los pacientes a menudo se presentan con leucocoria, sin embargo no hay masa presente en la retina.
- Las *Cataratas Congénitas*, son una causa importante de leucocoria en la infancia. A menudo están presentes en el nacimiento y puede ser idiopática, familiar, o asociado a enfermedades maternas como

rubeola, sífilis, galactosemia. Un cuidadoso examen con lámpara de hendidura identificara las cataratas.

- La infección por *Toxocara* causa inflamación retinocoroidea y cicatrices vítreas lo que distorsiona la arquitectura normal de la retina y puede manifestarse como leucocoria en oftalmoscopia. El ELISA es para *Toxocara canis* y se puede utilizar para confirmar el diagnóstico.
- La *Retinopatía del Prematuro*, resulta de la falta del desarrollo de la retina normal en recién nacidos prematuros expuestos a altos niveles de oxígeno durante el periodo posnatal. Se asocian con vascularización anormal, fibrosis, y desprendimiento de la retina, que puede producir un reflejo blanco, y que se debe sospechar en recién nacidos prematuramente.

#### **4.2.7 Tratamiento**

El tratamiento del retinoblastoma es individualizado para cada paciente, depende de la edad del niño, del compromiso de uno o ambos ojos y si el cáncer se ha extendido o no a otras partes de cuerpo. Los objetivos del tratamiento son principalmente para salvar la vida del paciente, salvar el ojo en lo posible, y debe estar supervisado por un equipo multidisciplinario que incluya Oncólogo Pediatra, Oftalmólogo Pediatra, Cirujano Pediatra, Hematólogo Pediatra, Oncólogo de Radioterapia, Neurólogo, Enfermero Especializado en Pediatría, Especialista en Rehabilitación, Psicólogo, Trabajadores Sociales, Genetista (13).

Las opciones del tratamiento incluyen láser termoterapia, crioterapia, radioterapia, quimioterapia y enucleación. La elección del tratamiento se determina en gran parte por el tamaño, la ubicación, lateralidad del tumor y el potencial visual del niño (14).

#### ***Láser termoterapia***

Se utiliza cuando hay uno o unos pocos tumores pequeños sin diseminación vítrea. Es el uso de calor para destruir células cancerosas, se utiliza un haz láser a través de la pupila dilatada, hacia la parte externa del globo ocular. Como complicación se puede presentar la recidiva del tumor, desprendimiento de la retina, oclusión vascular retinal, fibrosis premacular. La tasa de curación es hasta un 92% (15).

### ***Crioterapia***

Es un tratamiento que usa un instrumento para congelar y destruir tejido anormal, se emplea cuando existen uno o pocos tumores pequeños sin diseminación vítrea. Es la terapia más adecuada para los tumores anteriores. Las complicaciones pueden ser desprendimiento de la retina, desprendimiento de la coroides y uveítis. La tasa de curación es hasta un 70% o más (16).

### ***Radioterapia***

La radioterapia es un tratamiento contra el cáncer que utiliza rayos x de alta energía, los métodos de radioterapia utilizados para el tratamiento del retinoblastoma son (17,18):

- Radioterapia de Intensidad Modulada, que utiliza una computadora para tomar fotografías del tamaño y forma del tumor y dirigen rayos delgados de radiación de diferente potencial al tumor desde muchos ángulos.
- Radioterapia Estereotáctica emplea un marco rígido para la cabeza y dirige dosis altas de radiación a los tumores.
- Radioterapia con Haz de Protón.
- Radioterapia con Placa, se colocan semillas radiactivas en un lado del disco llamado placa y se dispone directamente en la pared externa del ojo cerca del tumor. La placa ayuda a proteger los tejidos sanos.

Por la presencia de graves problemas de control tumoral, complicaciones como neuropatía óptica, retinopatía por irradiación, cataratas, ojo seco, atrofia muscular, alto riesgo de tumores malignos secundarios, no se puede considerar como un salvoconducto de tratamiento en la actualidad ya que se asocia con mayor riesgo de procesos malignos en la zona irradiada (23,24). La incidencia de cáncer es mayor cuando la radioterapia se utiliza en pacientes menores de 12 meses (25).

### ***Quimioterapia***

En el tratamiento del retinoblastoma se usa una forma de quimioterapia llamada quimiorreducción, permitiendo la reducción de focos tumorales de tamaño grande o mediano imposibles de controlar con técnicas como láser, crioterapia. En la mayoría de protocolos se administran ciclos de quimioterapia que incluyan la asociación de Carboplatino, Etopósido, Vincristina y Ciclosporina. El número de ciclos es también importante en el grado de respuesta al tumor observando mayor regresión tumor cuando se administran más de dos ciclos, pero no todos los tumores responden igual. Puede presentarse como consecuencia depresión de la médula ósea, nefropatía, sordera, leucemia. La tasa de curación va entre un 50% a 90% (19).

### ***Enucleación***

Se aplica para grandes tumores unilaterales, (50% o más del volumen intraocular), que demuestra extensión del segmento anterior o glaucoma neovascular, o que no responden a la terapia más conservadora. Es generalmente seguro; pero pueden ocurrir raras complicaciones que incluyen hemorragia post operatoria e infección. La tasa de curación es hasta un 95% (20).

#### **4.2.8 Seguimiento**

Hasta un 45% de los pacientes tratados con terapia de preservación del ojo pueden necesitar terapia posterior de recidiva o de un tumor ocular nuevo (21). Hasta el 10% de los tumores unilaterales desarrollaran tumor en el contralateral; todos los niños con retinoblastoma unilateral tienen un ojo normal aunque se le haya extirpado un ojo, estos niños suelen crecer, tener una vida normal, estudian, tienen familia, sin embargo cinco años después del diagnóstico inicial muchos de los que tenían la forma genética del RB han muerto por otros tumores más comunes como el osteosarcoma, sarcoma de tejidos blandos, melanomas cutáneos (24), por tal motivo es importante consultar periódicamente a su grupo multidisciplinario, para controles completos (22).

#### **5.- FORMULARIO DE HIPOTESIS**

- “La población afectada con mayor frecuencia es la de niños de 0 a 4 años.”
- “En los niños del sexo masculino, es la población en la que se reportan la mayor parte de los casos.”
- “El tratamiento realizado con mayor frecuencia en estos pacientes es una combinación de quimioterapia más enucleación.”
- “El tipo histológico de retinoblastoma más común entre los pacientes incluidos en el estudio es, según la Estadificación de Abramson, la Enfermedad Intraocular.”
- “Las complicaciones de los niños con retinoblastoma está asociada a consulta tardía con el Oftalmólogo.”

## **6.- MÉTODO**

### **6.1 Justificación de la elección del método**

Se realiza un estudio retrospectivo, tipo reporte de casos, ya que es el diseño más adecuado para describir las características de un grupo de pacientes con una patología común.

### **6.2 Diseño de la investigación**

#### **6.2.1 Criterios y procedimientos de selección de la muestra**

En el estudio se incluirán pacientes pediátricos menores de 18 años de edad, de cualquier sexo, en quienes se diagnosticó retinoblastoma en el Hospital de Niños Dr. "Roberto Gilbert Elizalde." El estudio deberá cumplir los siguientes *criterios de selección*:

- Criterios de inclusión
  - Atención en el periodo 01 enero 2008 al 31 diciembre 2010.
  - Diagnóstico final de retinoblastoma.
  
- Criterios de exclusión
  - Pacientes con diagnóstico y tratamiento en época anterior y posterior al periodo de estudio.
  - Pacientes que fueron tratados en el tiempo actual por recaídas.

#### **6.2.2 Técnica de recolección de la información**

El procedimiento de estudio es el siguiente: se procedió a revisar el tema mediante el código asignado por el CIE 10 y el CIE 9 al diagnóstico de retinoblastoma (CIE-10= C69.2; CIE-9= 190.5). Una vez identificados los casos se procederá a revisar el expediente electrónico de estos

pacientes. Mediante observación estructurada se procederá a revisar la historia clínica y se procederá al llenado del formulario. Una vez recolectada la información se construirá una base de datos con ésta información y se procederá a efectuar el ordenamiento de la información para su posterior tabulación y presentación.

### 6.2.3 Técnicas de análisis de la información

Para la descripción de las variables se emplearan frecuencias simples, porcentajes, promedios y desviación estándar. Para el análisis de las variables del estudio se utilizará el programa de Excel.

Para el análisis estadístico se utilizó Microsoft Office Excel ®.

### 6.3 Variables

Variables	Indicadores	Valor Final	Tipo de Variable
*Características de los Pacientes Pediátricos	*Edad	*0-4 años *5-9 años *10-14 años *15-18 años	*Cuantitativa continua
	*Sexo	*Masculino *Femenino	*Nominal Dicotómica
	*Estado de Inmunodepresión	*Sí *No	*Nominal Dicotómica
	*Antecedentes familiares de retinoblastoma	*Sí *No	*Nominal Dicotómica
	*Presencia de enfermedad concomitante	*Endocrinológica *infecciosa *neoplásica *neurológica *pulmonar *Otras	Nominal Politómica no excluyente
	*Morbilidad	*Sí *No	*Nominal Dicotómica
	*Mortalidad	*Sí *No	*Nominal Dicotómica

<b>Variables</b>	<b>Indicadores</b>	<b>Valor Final</b>	<b>Tipo de Variable</b>
*Características clínicas del tumor	*Síntomas y signos oculares	*Sí *no	*Nominal Dicotómica
	*Síntomas y signos inespecíficos	*Sí *no	*Nominal Dicotómica
	*Tratamiento Quimioterápico	*Sí *no	*Nominal Dicotómica
*Características terapéuticas	*Tratamiento Quirúrgico	*Sí *no	*Nominal Dicotómica
	*Tratamiento combinado	*Sí *no	*Nominal Dicotómica
	*Tratamiento radioterápico	*Sí *no	*Nominal Dicotómica
*Características Histológicas	*Tipo de diferenciación celular	*Diferenciado *No diferenciado	*Nominal Dicotómica

**Tabla 6-1:** Matriz de operacionalización de variables

### 6.3.1 Técnicas de recolección de la información

<b>Variables</b>	<b>Indicadores</b>	<b>Técnicas de recolección</b>	<b>Herramienta de medición</b>
*Características de los Pacientes pediátricos	*Edad	*documental	—
	*Sexo	*documental	—
	*Estado de Inmunodepresión	*documental	—
	*Antecedentes familiares de retinoblastoma	*documental	—
		*documental	—
	*Morbilidad	*documental	—
	*Mortalidad	*documental	—
*Características clínicas del tumor	*Síntomas y signos oculares	*documental	—
	*Síntomas y signos inespecíficos	*documental	—
*Características terapéuticas	*Tratamiento Quimioterápico	*documental	—
	*Tto Quirúrgico	*documental	—

<b>Variables</b>	<b>Indicadores</b>	<b>Técnicas de recolección</b>	<b>Herramienta de medición</b>
*Características terapéuticas	*Tratamiento combinado	*documental	—
	*Tratamiento radioterápico	*documental	—
*Características Histológicas	*Tipo de diferenciación celular	*documental	—

## 7. PRESENTACION DE RESULTADOS

La prevalencia anual de casos de retinoblastoma tuvo su mayor incremento en el año 2009, pero es importante notar que el número de casos para el 2010 fue el triple al del 2008 (Tabla 7-1).

**Tabla 7-1: Prevalencia anual de casos de retinoblastoma en pacientes pediátricos en la consulta de oftalmología en el hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde.**

<b>Año</b>	<b>Pacientes Atendidos</b>	<b>Casos</b>	<b>Prevalencia</b>
<b>2008</b>	4585	2	0.0004
<b>2009</b>	5342	10	0.0018
<b>2010</b>	6768	7	0.0010

Fuente: Base de datos

La mayoría de pacientes que fueron incluidos en el estudio tenían menos de cinco años. El promedio de edad para el grupo fue de  $1,8 \pm 1,28$  años (Tabla 7-2).

**Tabla 7-2: Edad de los pacientes afectados por la presencia de retinoblastoma.**

<b>Años</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>0-4</b>	17	89,5%
<b>5-9</b>	2	10,5%
<b>Total</b>	19	100%

Fuente: Base de datos.

La provincia del Guayas contribuyó con la mayoría de los pacientes pediátricos diagnosticados con retinoblastoma seguido por la provincia de Manabí. (Tabla 7- 3).

**Tabla 7-3: Provincias de procedencia de los pacientes con diagnóstico de retinoblastoma**

<b>Provincia</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Guayas</b>	9	47,3 %
<b>Manabí</b>	5	26,3 %
<b>Santa Elena</b>	2	10,5 %
<b>El Oro</b>	1	5,3 %
<b>Azuay</b>	1	5,3 %
<b>Los Ríos</b>	1	5,3 %
<b>Total</b>	19	100,0 %

Fuente: Base de datos.

La lesión del retinoblastoma casi en la totalidad de los casos se ubicó

unilateralmente. Solo 2 casos fueron reportados como tumores bilaterales (Tabla 7- 4).

**Tabla 7- 4: Ubicación de la lesión tumoral en los pacientes en estudio**

<b>Ubicación de la Lesión</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Unilateral</b>	17	89,5%
<b>Bilateral</b>	2	10,5%
<b>Total</b>	19	100,0%

Fuente: Base de datos.

El tiempo transcurrido entre la aparición de los primeros síntomas y el diagnóstico de retinoblastoma fue variable, un 42,1% indicaron seis meses y otro 42,1% reportaron entre siete a doce meses de evolución. (Tabla 7- 5).

**Tabla 7- 5: Tiempo de aparición de los síntomas hasta el diagnóstico de la neoplasia en los pacientes incluidos en el estudio**

<b>Tiempo de Aparición de Síntomas</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>1-6</b>	8	42,1%
<b>7-12</b>	8	42,1%
<b>13-18</b>	2	10,5%
<b>19-24</b>	1	5,3%
<b>Total</b>	19	100,0%

Fuente: Base de datos.

En cuanto al sexo, la mayor parte de los casos fueron reportados en el sexo masculino. (Tabla 7- 6).

**Tabla 7- 6: Predominio del retinoblastoma por el sexo masculino en el grupo de estudio**

<b>Genero Sexual</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Masculino</b>	11	57,9%
<b>Femenino</b>	8	42,1%
<b>Total</b>	19	100,0%

Fuente: Base de datos.

Los síntomas de mayor prevalencia entre los pacientes pediátricos con diagnóstico de retinoblastoma fueron la leucocoria y el estrabismo (Tabla 7- 7).

**Tabla 7- 7: Signos y Síntomas Presentes en los Pacientes con Diagnóstico de Retinoblastoma**

<b>Síntoma</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Leucocoria</b>	7	36,8%
<b>Estrabismo</b>	4	21%
<b>Estrabismo + Leucocoria</b>	2	10,5%
<b>Leucocoria + Dolor</b>	2	10,5%
<b>Cefalea</b>	1	5,3%
<b>Celulitis + Secreción Conjuntival</b>	1	5,3%
<b>Eritema</b>	1	5,3%
<b>Convulsiones</b>	1	5,3%

Fuente: Base de datos.

Se realizó biopsia en todos los pacientes. Entre las biopsias realizadas solo un caso fue reportado negativo para retinoblastoma en el informe del estudio histopatológico (Tabla 7- 8).

**Tabla 7- 8: Pacientes Pediátricos con Retinoblastoma en quienes se realizaron Biopsia**

<b>Positividad de la Biopsia</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Positiva</b>	19	95%
<b>Negativa</b>	1	5%
<b>Total</b>	20	100,0%

Fuente: Base de datos.

La utilización de láser y crioterapia fue la menos frecuente entre los pacientes pediátricos con retinoblastoma. La quimioterapia y la enucleación en combinación fueron los tratamientos más empleados, se realizó enucleación en casi todos los pacientes, solo uno salvo su ojo afecto, un reducido número fueron sometidos a todas las terapias (Tabla 7- 9).

**Tabla 7- 9: Tipos de Tratamientos Empleados en Pacientes Pediátricos con Retinoblastoma Atendidos en el Hospital de Niños Dr. “Roberto Gilbert Elizalde.”**

<b>Tratamiento Empleado</b>	<b>Frecuencia n=19</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Láser</b>	3/19	15,8%
<b>Crioterapia</b>	3/19	15,8%
<b>Quimioterapia + Enucleación</b>	18/19	94,7%

Fuente: Base de datos.

## 8. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

En el estudio de Abramson y Serdovididio, se indica que la mayoría de los casos (75%) el tumor es unilateral y el 25% bilateral (26), lo que es muy parecido a lo demostrado en el estudio actual. Sin embargo estudios como el de Trincado y cols., (27) muestran que la diferencia en la prevalencia es muy similar.

La edad promedio de presentación son los 24 meses de edad, que es menor en los casos bilaterales y familiares. Es rara la presentación en mayores de 7 años (28). En el estudio la gran mayoría de los pacientes estuvieron entre 0 y 4 años de edad y la cantidad de pacientes entre 5 y 9 años fue muy baja.

En su mayoría los pacientes con retinoblastoma no existen antecedentes familiares de la enfermedad; solo un reducido porcentaje de los pacientes de reciente diagnóstico tienen otros familiares con retinoblastoma (29), pero en el estudio no existió el antecedente en ninguno de ellos.

El tratamiento es clásicamente la enucleación combinado con la quimioterapia (30), lo que se pudo ver en el estudio en donde casi la totalidad de los pacientes fueron sometidos a esta cirugía como parte final del tratamiento.

En los resultados que se acaban de presentar, el láser y la crioterapia

tuvieron una baja utilización para el tratamiento. Sin embargo se manifiesta en varios estudios que se ha evolucionado mucho en los últimos tiempos y actualmente es posible realizar terapias locales conservadoras con láser, crioterapia, termoterapia transpupilar, braquiterapia, quimiotratamientos locales y quimioterapia sistémica. Sobre todo como tratamiento para permitir preservar el ojo, pero es importante remarcar que son posibles únicamente en estadios precoces (31).

## 9. CONCLUSIONES

Las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes presentan una distribución similar a lo reportado en varias series investigativas realizadas en todo el mundo. En relación a la terapéutica se puede observar diferencias importantes ya que se informa en el actual estudio un bajo uso de tratamiento como láser y crioterapia, que son cada vez más empleados en todo el mundo, posiblemente por el tiempo de evolución que presentaron los pacientes hasta ser diagnosticados, encontrando finalmente un reporte histopatológico donde la mayoría entraron en el primer grupo de la clasificación de Abramson del retinoblastoma. Por tal motivo la supervivencia de los pacientes dentro del grupo de estudio es alta. También es importante notar que no se informó el uso de radioterapia en ningún paciente.

En relación a las conclusiones que se acaban de presentar, es necesario tomar en cuenta las siguientes recomendaciones:

- Realizar un estudio multicéntrico para establecer los factores que determinan una baja utilización de cirugía láser y la criocirugía para tratar el retinoblastoma.
- Publicar los resultados del estudio.

## **10. VALORACIÓN CRÍTICA DE LA INVESTIGACIÓN**

El estudio tiene un alto valor debido a que es el primer reporte para caracterizar a la población pediátrica que padece esta enfermedad en el hospital. También es importante considerar que se han incluido todos los casos que fueron diagnosticados en el periodo.

## REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

1. Marichelle I, Hampton R. Retinoblastoma. Actualizado 25-06-2012; acceso: 29-08-2012. Disponible desde: <http://emedecine.medscape.com>.
2. Science Daily. St. Jude Children's Research Hospital (2007, October 21). Specific Cell That Cause Eye Cancer Identified, Disproving Long-help Theory. Sceincedaily.com. Available at <http://www.sciencedaily.com/releases/>. Accessed Retrieved Agosto, 2012.
3. MSP Ecuador. Indicadores Básicos de Salud 2008. Quito. Ecuador 2008.
4. SOLCA. Registro Nacional de Tumores. Epidemiología del Cáncer en Quito. 2003-2005: junio 2009.
5. Young JL, MA Smith, Roffer SD, Liff JM, Bunin JR. Retinoblastoma. En: Ries LA, ed. Incidencia de cáncer y supervivencia de los niños, niñas y adolescentes: Programa SEER Estado 1975-1995. Bethesda, Md: Nacional Cáncer Institute, 1999.
6. Singh AD, Shields CL, Shields JA. Factores pronósticos en el retinoblastoma. *J pediatr ophthalmol estrabismo*. 2000; 37:134-41.
7. Callie BL, JM Dunn, SA Chang, PA Hamel, RA Phillips. La genética del retinoblastoma. Relevancia para el paciente. *Pediatr Clin North Am*.1991; 38:299-315.
8. Abramson DH, Frank CM, Susman M, Whalen MP, Dunkel IJ, Bouyd NW III. La presentación de señales de retinoblastoma. *J Pediatric*. 1998; 132 (3 Pt 1):505-8.
9. Sing AD, Shields CL, Shields JA. Nuevos conocimientos sobre el retinoblastoma trilateral. *Cáncer*.1999; 86:3-5.
10. Kivela T. Trilateral retinoblastoma: un meta-análisis de retinoblastoma hereditario asociado con retinoblastoma intracraneal primario ectópico. *J Clin Oncol*. 1999; 17:1829-37.
11. Shields, JA, Shields CL, Parson HM, Diagnóstico diferencial de retinoblastoma. *Retina*.1991; 11:232-43.
12. Pratt CB, Meyer D, Chenaille P, Crom DB. El uso de las aspiraciones de médula ósea y punciones lumbares en el momento del diagnóstico de retinoblastoma. *J Clin Oncol*. 1989; 7.140-3.
13. Abramson DH, Beaverson K, P Sangani, Vora RA, Lee TC, Hochberg

- HM, et al. La detección del retinoblastoma: presentar signos como pronosticadores de supervivencia del paciente y ocular. *Pediatría*. 2003; 112 (6 Pt 1): 1248-55.
14. Abramson DH, Niksarli K, RM Ellsworth, Servodidio CA. Nuevas tendencias en la gestión de retinoblastoma: 1951-1965 vs 1966- 1980. *J Pediatr Ophthalmol Estrabismo*. 1994; 31: 32-7.
  15. Abramson DH, Scheffler CA. Termoterapia transpupilar como tratamiento inicial del retinoblastoma intraocular pequeño: Técnica y los predictores de éxito. *Oftalmología*. 2004; 111: 984-91.
  16. Abramson DH, RM Ellsworth, Rozakis GW. Crioterapia para el retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 1982; 100: 1253-6.
  17. la radioterapia para el retinoblastoma residual o recurrente en 91 casos. *J Pediatr Ophthalmol Estrabismo*. 1994; 31: 242-5.
  18. Black LE, McCormick B, Abramson DH. Radioterapia de haz externo y el retinoblastoma: resultados a largo plazo en la comparación de dos técnicas. *Int J Biol Phys Radiat Oncol*. 1996; 35:45-51.
  19. Murphree AL, Villablanca JG, Deegan WF III, Sato JK, Malogolowkin M, Fisher A, et al. Quimioterapia más tratamiento local en el manejo del retinoblastoma intraocular. *Arch Ophthalmol*. 1996; 114: 1348-56.
  20. Shields JA, Shields CL, Sivalingam V. La disminución de la frecuencia de la enucleación en pacientes con retinoblastoma. *Am J Ophthalmol*. 1989; 108:185-8.
  21. Messmer EP, Sauerwein W, Heinrich T, W Hooping, D-Klueter Reckmann, N Bornfeld, et al. Nuevos focos tumorales y recurrente después del tratamiento local, así como radiación externa en ojos de pacientes con retinoblastoma hereditario. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1990; 228:426-31.
  22. Abramson DH, Mendelsohn ME, Servodidio CA, Tretter T, Gombos DS. Retinoblastoma familiar: ¿dónde y cuándo? *Acta Ophthalmol Scand*. 1998; 76:334-8.
  23. Wong FL, Boice JD Jr, Abramson DH, Tarone RE, Kleinerman RA, Stovall M, et al. incidencia de cáncer después de retinoblastoma. Dosis de radiación y el riesgo de sarcoma. *JAMA*. 1997; 278: 1262-7.
  24. Moll AC, Imhof SM, Bouter LM, Kuik DJ, Den Otter W, Bezemer PD, et al. En segundo lugar los tumores primarios en pacientes con retinoblastoma hereditario: un registro basado en un estudio de seguimiento, 1945-1994.

*Int J Cáncer*. 1996; 67:515-9.

25. Abramson DH, Frank CM. En segundo lugar los tumores no oculares en los sobrevivientes de retinoblastoma bilateral: un efecto edad posible de la radiación relacionada con el riesgo. *Oftalmología*. 1998; 105: 573-80.
26. Abramson D, Sedoviddio C. Entendiendo el retinoblastoma. *IRIS Medical* 1997:4.
27. Trincado A, López J, González M, Villaseca E, Roizen A, Manieu D. Retinoblastoma en pediatría, experiencia en un hospital pediátrico. *Rev. Chil. Pediatr.* [online]. 2008, vol. 79, n.6 [citado 2012-09-03], pp. 614-622. Disponible en: <<http://www.scielo.cl>.
28. Gallie B, Erraglunta V, Heon E, Chan H. Retinoblastoma. En: Taylor and Hoyt. *Pediatric Ophthalmology and strabismus*. 3a ed. Nueva York: Elseiver Saunders. 2005. Pags. 486-505.
29. Dryja TP, Assessment of Risk in Hereditary Retinoblastoma. In: Albert, DA and Jakobiec, FA. *Principles and Practice of Ophthalmology*. Philadelphia, PA: WB Saunder Co. 1996; 5:3270-3279.
30. Manzitti J, Mansilla M. Descripción del caso presentado en el número anterior: Retinoblastoma. *Arch. Argent. Pediatr.* [online].2010, vol.108, n.3 [citado 2012-09-03],pp. 255-257. Disponible en: <<http://www.scielo.org.ar>.
31. Conway R, Aaberg T, Backer Hubbard G. Retinoblastoma. En: Hartnett ME. *Pediatric Retina*, Philadelphia: Lippincott-William and Wilkins; 2005; 14: 205-220.

# **ANEXOS**

## Anexo 1: Base de Datos

Orden	HC	Sexo	Año	Edad	Procedencia	Lado afecto	Tiempo de aparición de los síntomas	Estrabismo	Leucocoria	Exotropía	Dolor	Cefalea	Celulitis	Edema	Eritema	Tumoración	Convulsión	Secreción conjuntival	Biancia	Quimioterapia	Láser	Criocirugía	Enucleación
1	30418919	M	2010	1	GUAYAS	B	14	1	1										1	1	1	1	2
2	30456361	M	2010	5	MANABI	U	12	1	1										1	1	1	1	1
3	30414442	M	2010	1	GUAYAS	U	4		1										1	1			1
4	30482470	F	2010	4	MANABI	U	4					1					1		1	1			1
5	30486808	M	2010	6	MANABI	U	6		1	1									1	1			1
6	30496727	M	2010	1	GUAYAS	B	7												1				1
7	30502505	M	2010	8	GUAYAS	U	9		1										1	1			2
8	30503443	M	2010	2	MANABI	U	9	1	1										1				1
9	30398625	M	2009	2	GUAYAS	B	8	1											1	1	1	1	1
10	30403544	F	2009	3	AZUAY	U	21		1	1									1	1			1
11	30425296	F	2009	2	MANABI	U	12		1										1	1			1
12	30437593	F	2009	2	GUAYAS	U	3		1										1	1			1
13	30452229	F	2009	1	SANTA ELENA	U	8	1											1	1			1
14	30455356	F	2009	2	EL ORO	U	2					1		1					1	1			1
15	30333866	F	2009	3	GUAYAS	U	2		1			1							1	1			1
16	30431266	M	2009	0	LOS RIOS	U	6							1				1	1	1			1
17	30437003	M	2009	0	SANTA ELENA	U	8		1										1	1	1		1
18	30457630	F	2009	0	GUAYAS	U	5						1						1				1
19	30377369	F	2009	3	GUAYAS	U	7						1						1	1	1		0
20	30387464	F	2009	1	GUAYAS	U	12						1						1	1	1		1
21	30359570	F	2008	1	GUAYAS	U	2				1		1	1					1	1			1
22	30367768	M	2008	4	EL ORO	U	2				1				1				1	1			1
23	30378393	F	2008	6	GUAYAS	U	9						1										0
24	30437003	F	2009	0	SANTA ELENA	U	8	1											1	1	1		1