

**GOBIERNO
FEDERAL**



SALUD

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA **GPC**

SEDENA

SEMAR

Diagnóstico y
Manejo del
RETINOBLASTOMA

Evidencias y recomendaciones

Catálogo maestro de guías de práctica clínica: **IMSS-270-13**

CONSEJO DE
SALUBRIDAD GENERAL



Av. Paseo de La Reforma #450, piso 13,
Colonia Juárez, Delegación Cuauhtémoc, CP 06600, México, D. F.
www.cenetec.salud.gob.mx

Publicado por CENETEC
© Copyright CENETEC

Editor General
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud

Esta guía de práctica clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse de que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, declaran que no tienen conflicto de intereses y en caso de haberlo lo han manifestado puntualmente, de tal manera que no se afecte su participación y la confiabilidad de las evidencias y recomendaciones.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada Institución o área de práctica.

En cumplimiento de los artículos 28 y 29 de la Ley General de Salud; 50 del Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud y Primero del Acuerdo por el que se establece que las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal que presten servicios de salud aplicarán, para el primer nivel de atención médica el cuadro básico y, en el segundo y tercer nivel, el catálogo de insumos, las recomendaciones contenidas en las GPC con relación a la prescripción de fármacos y biotecnológicos, deberán aplicarse con apego a los cuadros básicos de cada Institución.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud.

Deberá ser citado como: **Diagnóstico y Manejo del Retinoblastoma**, México: Secretaría de Salud, 2013.

Esta guía puede ser descargada de Internet en: www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html

CIE-10: C69.2 Retinoblastoma

GPC: Diagnóstico y Manejo del Retinoblastoma

AUTORES Y COLABORADORES

Autores :

Dr. Yuribia Karina Millán Gámez	Médico Oftalmólogo	Instituto Mexicano del Seguro Social	Coordinador de Programas Médicos de la División de Excelencia Clínica
---------------------------------	--------------------	---	---

Autores :

Dr. Juan Carlos Bravo Ortiz	Médico Oftalmólogo	Instituto Mexicano del Seguro Social	Jefe de Servicio de Oftalmología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI
Dra. Martha Aguilar Martínez	Médico Oncólogo	Instituto Mexicano del Seguro Social	Jefe del Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico La Raza Dr. Gaudencio González Garza.
Dra. Laura Campos Campos	Médico Oftalmólogo	Instituto Mexicano del Seguro Social	Jefe del Servicio de Oftalmología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico La Raza Dr. Gaudencio González Garza.
Dr. Hugo Federico Rivera Márquez	Médico Oncólogo	Instituto Mexicano del Seguro Social	Jefe de Servicio de Oncología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI
Dr. Armando Félix Leyva	Médico Radiooncólogo	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico Adscrito al Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI
Dra. Martha Verónica Ponce Castañeda	Investigador Médico	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico Adscrito a la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI
Dr. Marco Antonio Ramírez	Médico Oftalmólogo	Secretaría de Salud	Médico Adscrito al Departamento de Oftalmología del Hospital Infantil de México Federico Gómez
Dra. Aurora Medina Sason	Médico Oncólogo Pediatra	Secretaría de Salud	Jefe del Departamento del Hemato-Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez
Dr. Carlos Leal Leal	Médico Oncólogo	Secretaría de Salud	Médico Adscrito al Servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría

Validación interna:

Dr. Oscar Solórzano Enríquez	Médico Oftalmólogo	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico Adscrito al Servicio de Oftalmología de la UMAE Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente
Dr. Nestor Hugo Garrido Gaspar	Médico Oftalmólogo	Instituto Mexicano del Seguro Social	Jefe del Servicio de Oftalmología de la UMAE No 2 Ciudad Obregón, Delegación Sonora
Dr. Carlos Mariscal Ramírez	Médico Radiooncólogo	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico Adscrito al Servicio de Radioterapia de la UMAE, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente Guadalajara Jalisco
Dr. Fernando Castillo López	Médico Radiooncólogo	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico Adscrito al Servicio de Radioterapia de la UMAE, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "Ignacio García Téllez", en Mérida, Yucatán.
Dr. Juan Jose Poot Braga	Médico Radiooncólogo	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico Adscrito al Servicio de Radioterapia de la UMAE, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "Ignacio García Téllez", en Mérida, Yucatán
Dra. Sandra Alicia Sánchez Félix	Médico Oncólogo	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico Adscrito al Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico La Raza Dr. Gaudencio González Garza.

ÍNDICE

AUTORES Y COLABORADORES	3
1. CLASIFICACIÓN.....	5
2. PREGUNTAS A RESPONDER EN ESTA GUÍA	6
3. ASPECTOS GENERALES.....	7
3.1 ANTECEDENTES.....	7
3.2 JUSTIFICACIÓN	8
3.3 PROPÓSITO	8
3.4 OBJETIVO DE ESTA GUÍA.....	9
3.5 DEFINICIÓN	10
4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES.....	11
4.1 PREVENCIÓN PRIMARIA	12
4.1.1 PROMOCIÓN DE LA SALUD	12
4.2 PREVENCIÓN SECUNDARIA.....	17
4.2.1 DETECCIÓN DE FACTORES DE RIESGO	17
4.3 DIAGNÓSTICO.....	18
4.3.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO	18
4.3.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	20
4.3.3 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	21
4.4 TRATAMIENTO.....	23
4.4.1 CONSIDERACIONES GENERALES	23
4.4.2 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.....	24
4.4.3 TRATAMIENTO MÉDICO	26
4.4.4 CRITERIOS PARA SALVAMENTO OCULAR.....	31
4.4.5 RECURRENCIA	34
4.4.5.1 FOTOCOAGULACIÓN	38
4.4.5.2 CRIOTERAPIA.....	39
4.4.5.3 TERMOTERAPIA	41
4.4.5.4 QUIMIOTERAPIA SUBCONJUNTIVAL.....	42
4.4.5.5 QUIMIOTERAPIA LOCAL	43
4.4.5.6 RADIOTERAPIA EXTERNA	43
4.5 VIGILANCIA Y SEGUIMIENTO	49
4.5.1 FACTORES DE RIESGO PARA METÁSTASIS	49
4.5.2 SEGUIMIENTO PARA DETECTAR ACTIVIDAD TUMORAL	51
4.6 CRITERIOS DE REFERENCIA	57
4.6.1 TÉCNICO-MÉDICOS.....	57
4.6.1.1 REFERENCIA AL SEGUNDO NIVEL DE ATENCIÓN	57
5. ANEXOS	59
5.1 PROTOCOLO DE BÚSQUEDA.....	59
5.2 SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	62
5.3 CLASIFICACIÓN O ESCALAS DE LA ENFERMEDAD.....	66
5.4 MEDICAMENTOS	71
5.5 ALGORITMOS.....	72
6. GLOSARIO	77
7. BIBLIOGRAFÍA.....	80
8. AGRADECIMIENTOS.	89
9. COMITÉ ACADÉMICO.	90
10. DIRECTORIO SECTORIAL Y DEL CENTRO DESARROLLADOR.....	91
11. COMITÉ NACIONAL DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	92

1. CLASIFICACIÓN

Catálogo Maestro: IMSS-270-13		
Profesionales de la salud.	Oftalmología, Oncología, Radiooncología	
Clasificación de la enfermedad	CIE-10: C69.2 Retinoblastoma	
Categoría de GPC.	Primero, Segundo y Tercer Nivel de Atención	
Usuarios potenciales	Médico General, Médico Familiar, Médico Oftalmólogo, Médico Oncólogo, Médico Radioterapeuta, Médico Pediatra, Médico General, Médico Familiar, Psicólogo, Personal de salud en formación y servicio social	
Tipo de organización desarrolladora	Instituto Mexicano del Seguro Social Secretaría de Salud	
Población blanco.	Niños portadores de Retinoblastoma	
Fuente de financiamiento/patrocinador.	Instituto Mexicano del Seguro Social	
Intervenciones y actividades consideradas.	Exploración General Exploración Oftalmológica Interrogatorio Examen genético Examen de fondo de ojo bajo anestesia RetCam IRM TAC USG ocular Enucleación	Quimioterapia Fotocoagulación Termoterapia Crioterapia Radioterapia externa Punción lumbar Aspirado y biopsia de médula ósea USG abdominal Serie ósea metastásica Cetelograma óseo
Impacto esperado en salud.	Incremento en la evaluación de reflejo rojo por todo el personal médico Envío temprano a valoración oftalmológica Diagnóstico temprano Tratamiento oportuno Incremento en la esperanza Mejor calidad de vida	
Metodología ¹ .	Adopción de guías de práctica clínica ó elaboración de guía de nueva creación: revisión sistemática de la literatura, recuperación de guías internacionales previamente elaboradas, evaluación de la calidad y utilidad de las guías/revisiones/otras fuentes, selección de las guías/revisiones/otras fuentes con mayor puntaje, selección de las evidencias con nivel mayor, de acuerdo con la escala utilizada, selección o elaboración de recomendaciones con el grado mayor de acuerdo con la escala utilizada.	
Método de validación y adecuación.	Enfoque de la GPC: enfoque a responder preguntas clínicas mediante la adopción de guías y/o enfoque a preguntas clínicas mediante la revisión sistemática de evidencias en una guía de nueva creación Elaboración de preguntas clínicas. Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia. Protocolo sistematizado de búsqueda: Revisión sistemática de la literatura. Búsquedas mediante bases de datos electrónicas. Búsqueda de guías en centros elaboradores ó compiladores. Búsqueda en páginas Web especializadas Búsqueda manual de la literatura. Número de fuentes documentales revisadas: Guías seleccionadas: 8 Revisiones sistemáticas: 2 Meta-análisis: 1 Estudios de cohorte: 3 Ensayos clínicos: 11 Reporte de casos: 3 Estudios descriptivos: 78 Revisión: 20 Libros: 6 Sitios Web: 2 Otras fuentes seleccionadas:	
Método de validación	Validación del protocolo de búsqueda: División de Excelencia Clínica Método de validación de la GPC: validación por pares clínicos. Validación interna: Instituto Mexicano del Seguro Social Revisión institucional: Validación externa: Verificación final:	
Conflicto de interés	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés.	
Registro y actualización	Catálogo Maestro IMSS-270-13 Fecha de Publicación: 21 de marzo 2013 Esta guía será actualizada cuando exista evidencia que así lo determine o de manera programada, a los 3 a 5 años posteriores a la publicación.	

PARA MAYOR INFORMACIÓN SOBRE LOS ASPECTOS METODOLÓGICOS EMPLEADOS EN LA CONSTRUCCIÓN DE ESTA GUÍA PUEDE CONTACTAR AL CENETEC A TRAVÉS DEL PORTAL: WWW.CENETEC.SALUD.GOB.MX

2. PREGUNTAS A RESPONDER EN ESTA GUÍA

1. En la población infantil, ¿cuáles son los riesgos para desarrollar retinoblastoma?
2. ¿Cuándo debe sospecharse de retinoblastoma?
3. ¿Cuáles son los signos clínicos que apoyan el diagnóstico?
4. ¿Qué auxiliares diagnósticos son útiles para apoyar el diagnóstico clínico?
5. ¿Cuáles son los diagnósticos diferenciales del Rb?
6. ¿Cuáles son los criterios que determinan enfermedad localizada o diseminada?
7. ¿En qué casos debe sospecharse de metástasis?
8. En la población infantil con diagnóstico de Rb ¿Cuándo está indicado cada tratamiento?
 - Enucleación
 - Quimioterapia
 - Crioterapia
 - Fotocoagulación
 - Termoterapia
 - Radioterapia
9. ¿Cuáles son los criterios para decidir manejo conservador?
 - En caso monocular
 - En caso bilateral
10. ¿Cuáles es el mejor esquema de tratamiento médico oncológico actual?
11. ¿En qué consiste el tratamiento adyuvante y cuándo utilizarlo?
12. ¿Cuál es el tratamiento en los casos positivos a metástasis?
13. ¿Cómo se establece el pronóstico?
14. ¿En qué consiste el seguimiento oftalmológico y oncológico que deben tener los pacientes que sobreviven al retinoblastoma?

3. ASPECTOS GENERALES

3.1 ANTECEDENTES

El retinoblastoma (Rb) es un tumor maligno de la retina, afecta a niños de edades comprendidas entre 0-4 años en los Estados Unidos y países europeos, tiene una incidencia ajustada de 11.8 casos por millón de niños y se ha mantenido estable durante los últimos 30 años. Suele presentarse en los dos primeros años de vida y el 30%-40% de ellos tienen afectación bilateral. No existe variación de la incidencia entre las razas o entre sexos. Los casos unilaterales son más frecuentes con 71.9% comparados con los bilaterales 26,7%. (Broaddus 2009)

El signo clínico que motiva la consulta en la mayoría de los casos es la leucocoria (brillo blanco en la pupila) y el estrabismo, que se presenta cuando se encuentra involucrada el área macular. Pueden observarse fenómenos inflamatorios y glaucoma, ambos secundarios a un tumor que empuja hacia adelante el diafragma cristalino o a células tumorales que azolvan la malla trabecular, modos de presentación menos frecuentes son la proptosis (secundaria a expansión extraocular retrobulbar), pseudohipopión de células tumorales en la cámara anterior, celulitis orbitaria, compresión de metástasis a distancia, ojo rojo o baja visual. También puede presentarse como síndrome de enmascaramiento. Los diagnósticos diferenciales pueden ser enfermedad de Coats, hifema, desprendimiento de retina, celulitis orbitaria, proptosis inespecífica, uveítis y catarata con glaucoma (Trincado 2008, Alvarado 2009, Pérez 2007, Willshaw 2006)

En los países en desarrollo una gran cantidad de pacientes son diagnosticados con enfermedad extraocular, por lo que la supervivencia es significativamente menor. Por ejemplo en Perú se reporta supervivencia del 73%, Chile 84.8% a 3 años, en contraste en Canadá se reporta supervivencia de 99% a 5 años, Estados Unidos 96.5% el Reino Unido de 97%. (Andia 2002, Trincado 2008, Ellison 2009, Broaddus 2009, MacCarthy 2009). Los países europeos reportan supervivencia de más del 95% a través del grupo de trabajo del estudio EURO CARE (Gatta 2005). El diagnóstico es fundamentalmente clínico y requiere un examen detallado del fondo de ojo. En los niños de esta edad puede ser necesario, la anestesia general para permitir un examen adecuado. Es recomendable que el diagnóstico sea realizado por médicos con experiencia para reducir el riesgo de falsos positivos y falsos negativos. Se requiere además de estudios de imagen como ultrasonografía (USG) para identificar calcificación de la masa tumoral e imagen de resonancia magnética (IRM), para evaluar la posible invasión al nervio óptico. La toma de biopsia no tiene ningún papel en el diagnóstico y de hecho, se asocia con un aumento de la probabilidad de metástasis a distancia, que a su vez deteriora el pronóstico. (Willshaw 2006).

Retinoblastoma en México

En México es un problema oncológico importante y representa 4.3% de los cánceres en niños, constituyendo la segunda neoplasia más común en menores de 1 año de edad y la tercera en los de 1-4 años. De acuerdo con la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud en México, podría representar la neoplasia sólida más frecuente después de los tumores del sistema nervioso central (SNC). El Rb tiene una supervivencia por arriba de 90% cuando se diagnostica antes de los 2 años; cuando el diagnóstico se establece entre los 2 y 7 años es superior a 95%. La invasión tumoral y las metástasis representan las causas más comunes de mortalidad (Alvarado 2009)

El Grupo Mexicano de Retinoblastoma reporta supervivencia libre de enfermedad del 89% a 73 meses de seguimiento (Leal 2004). Al comparar las tasas de incidencia internacionales, se demuestra que tanto la frecuencia como la incidencia es mayor en países en desarrollo. Estos datos

se ven reflejados en un estudio realizado en México donde se encontró que el estado de Chiapas, tiene una frecuencia más alta. Además, de mayor incidencia (21,8 por 1.000.000 niños / año). Los datos concuerdan con un reciente estudio llevado a cabo en una población del sur de México, donde la reducción del consumo de verduras y frutas durante el embarazo aumenta el riesgo de sus hijos para Rb esporádico (Fajardo 2007)

Actualmente, casi todos los pacientes diagnosticados durante las primeras etapas pueden lograr una supervivencia prolongada, y al menos el 50% de los ojos afectados pueden ser preservados. Las modalidades de tratamiento son principalmente la cirugía, quimioterapia, radioterapia externa (RTE) y terapia focal con láser y adyuvante. El tipo de tratamiento depende del grado de enfermedad dentro del ojo y de si se ha diseminado más allá. El tratamiento también dependerá de la localización dentro del ojo, debiendo individualizarse. La única indicación absoluta para la enucleación es la posibilidad de que se encuentre afectación del nervio óptico (Leal 2004). También esta indicada la enucleación ante un tumor con siembras vítreas. Las metástasis generalmente ocurren dentro del primer año del diagnóstico y si no se presentan en los primeros 5 años después del diagnóstico, el niño se considera curado. La supervivencia con enfermedad metastásica es limitada y la muerte generalmente ocurre dentro de los 6 meses posteriores al diagnóstico. (Alvarado 2009)

3.2 JUSTIFICACIÓN

Hay pruebas considerables de que la detección temprana ofrece la mejor oportunidad de éxito en el tratamiento del Rb, y uno de los principales desafíos que enfrentan los médicos es identificar a los niños afectados, mientras que los tumores son pequeños y la terapia conservadora es eficaz. En el Reino Unido, donde la norma es la presentación relativamente temprana, la supervivencia a largo plazo se puede prever en el 95% o más de los niños. Sin embargo, en otras partes del mundo donde el diagnóstico y/o tratamiento puede demorarse hasta que se ha producido la propagación extraocular, la supervivencia libre de cáncer se reduce a menos del 20% a 5 años (Willshaw 2006). Motivo por el cual la detección temprana se convierte en una prioridad con el objetivo de lograr la supervivencia cada vez mayor de estos pacientes, para luego preservar la conservación del órgano y la visión como punto final.

3.3 PROPÓSITO

El propósito de esta guía es ofrecer, a partir de la evidencia disponible, las mejores recomendaciones para la práctica clínica del paciente con Retinoblastoma poniendo a disposición del personal de la salud involucrado en la atención del neonato, lactante, pre-escolar y en algunos casos los escolares las herramientas necesarias para sospechar esta patología y realizar un envío urgente al segundo nivel para establecer un diagnóstico temprano y de certeza por el oftalmólogo. Además brindar apoyo en la toma de decisiones para realizar el tratamiento médico-quirúrgico para cada caso

considerando diferentes factores y técnicas quirúrgicas, con el fin de prevenir la pérdida visual, del órgano y la vida del paciente.

3.4 OBJETIVO DE ESTA GUÍA

La guía de práctica clínica: Diagnóstico y Manejo del Retinoblastoma, forma parte de las guías que integrarán el catálogo maestro de guías de práctica clínica, el cual se instrumentará a través del Programa de Acción Desarrollo de Guías de Práctica Clínica, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2007-2012.

La finalidad de este catálogo, es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del primer nivel de atención, las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales sobre:

Primer nivel de atención

- Detección temprana de pacientes sospechosos de retinoblastoma
- Exploración ocular de pacientes con sospecha de leucocoria o estrabismo
- Búsqueda intencionada de reflejo rojo pupilar
- Envío a oftalmología a todo paciente con estrabismo o pérdida del reflejo rojo pupilar
- Realizar envío urgente a segundo nivel de atención para diagnóstico de certeza

Segundo nivel de atención

- Detección temprana en hermanos de pacientes con retinoblastoma mediante exploración de fondo de ojo semestral
- Búsqueda intencionada de tumoraciones en segmento posterior
- Envío urgente a tercer nivel de atención para diagnóstico certero y tratamiento

Tercer nivel de atención

- Establecer diagnóstico clínico de certeza mediante exploración de fondo de ojo bajo anestesia general
- Prioridad de diagnóstico certero mediante ultrasonido y tomografía axial computada de órbita y cráneo en todo niño con leucocoria
- Estadificación ocular oncológica
- Tratamiento multidisciplinario inmediato
- En los casos bilaterales establecer tratamiento individualizado para cada ojo

- Seguimiento cercano mediante revisión periódica bajo anestesia para detectar tempranamente desarrollo de nuevos tumores
- Detección temprana de enfermedad extraocular
- Tratamiento oncológico de enfermedad extraocular
- Tratamiento médico de complicaciones relacionadas al tratamiento oncológico
- Revisión oftalmológica bajo anestesia de hermanos neonatos de pacientes con retinoblastoma
- Consejo genético a familias afectadas por retinoblastoma

Lo anterior favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo de esta manera al bienestar de las personas y de las comunidades, que constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

La finalidad es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales en los diferentes niveles de atención sobre el retinoblastoma.

3.5 DEFINICIÓN

Es un tumor intraocular maligno, derivado del tejido neuroectodérmico. Su incidencia ocurre entre el nacimiento y los seis años de edad. Se origina en la retina neural y puede afectar uno o ambos ojos. Los pacientes con la forma bilateral de la enfermedad tienen elevado riesgo de desarrollar otros tumores malignos y si de adultos procrean, el producto de cada embarazo tiene un riesgo cercano al 50% de desarrollar la enfermedad, no así los pacientes afectados por la forma unilateral que son la mayoría. Es el tumor primario intraocular más común en la infancia. Usualmente es detectado en el primer nivel de atención. La leucocoria es el síntoma más frecuente, el estrabismo sin leucocoria es el segundo síntoma más frecuente. La invasión tumoral y metástasis son las causas de la mortalidad. Tratados a tiempo, los pacientes tienen supervivencia de más del 95% (Alvarado 2009, Leal 2004, Melamud 2006)

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

La presentación de la evidencia y recomendaciones en la presente guía corresponde a la información obtenida de GPC internacionales, las cuales fueron usadas como punto de referencia. La evidencia y las recomendaciones expresadas en las guías seleccionadas, corresponde a la información disponible organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron. Las evidencias en cualquier escala son clasificadas de forma numérica y las recomendaciones con letras, ambas, en orden decreciente de acuerdo a su fortaleza.

Las evidencias y recomendaciones provenientes de las GPC utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una de las GPC. En la columna correspondiente al nivel de evidencia y recomendación el número y/o letra representan la calidad y fuerza de la recomendación, las siglas que identifican la GPC o el nombre del primer autor y el año de publicación se refieren a la cita bibliográfica de donde se obtuvo la información como en el ejemplo siguiente:

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E. La valoración del riesgo para el desarrollo de UPP, a través de la escala de Braden tiene una capacidad predictiva superior al juicio clínico del personal de salud	2++ (GIB, 2007)

En el caso de no contar con GPC como documento de referencia, las evidencias y recomendaciones fueron elaboradas a través del análisis de la información obtenida de revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y estudios observacionales. La escala utilizada para la gradación de la evidencia y recomendaciones de estos estudios fue la escala Shekelle modificada.

Cuando la evidencia y recomendación fueron gradadas por el grupo elaborador, se colocó en corchetes la escala utilizada después del número o letra del nivel de evidencia y recomendación, y posteriormente el nombre del primer autor y el año como a continuación:

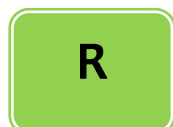
Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E. El zanamivir disminuyó la incidencia de las complicaciones en 30% y el uso general de antibióticos en 20% en niños con influenza confirmada	la [E: Shekelle] Matheson, 2007

Los sistemas para clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones se describen en el Anexo 6.2.

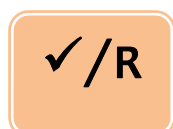
Tabla de referencia de símbolos empleados en esta guía



EVIDENCIA



RECOMENDACIÓN



PUNTO DE BUENA PRÁCTICA

4.1 PREVENCIÓN PRIMARIA

4.1.1 PROMOCIÓN DE LA SALUD

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	IV [E. Shekelle] <i>Committee on Practice and Ambulatory Medicine, American Association of Certified Orthoptists, American Association For Pediatric Ophthalmology and Strabismus, American Academy of Ophthalmology 2003 NRbSCanadian Guidelines for Care 2009</i> La Academia Americana de Pediatría establece dentro de sus políticas que los pediatras deben realizar el examen de los ojos a partir del período neonatal y en todas las visitas del niño sano, en neonatos, lactantes y escolares.

R

Todos los recién nacidos, los lactantes y los niños deben tener examen del reflejo rojo de los ojos realizados por un pediatra u otro médico de atención primaria capacitado en esta técnica de examen antes del alta hospitalaria después del nacimiento y en cada visita de revisión

El resultado del examen del reflejo rojo es que se tiene como normal cuando las reflexiones de los 2 ojos vieron tanto individualmente y simultáneamente son equivalentes en color, intensidad, y la claridad y no hay opacidades o manchas blancas (leucocoria) dentro de la zona de uno o ambos reflejos rojos.

D**[E. Shekelle]**

American Academy of Pediatrics; Section on Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology And Strabismus; American Academy of Ophthalmology; American Association of Certified Orthoptists. Pediatrics. 2008

Consensus

National Retinoblastoma Strategy Canadian Guidelines for Care 2009

D**[E. Shekelle]**

American Academy of Pediatrics; Section on Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology And Strabismus; American Academy of Ophthalmology; American Association of Certified Orthoptists. 2008

R

El paciente que acude a consulta por cualquier motivo debe ser valorado en forma integral incluyendo revisión ocular para detección temprana que permita la posibilidad de preservar el globo ocular y conservar una visión útil

✓/R

Deberá considerarse con suma importancia la información referida por los padres que presenten fotografías donde se observe un reflejo blanco dentro de la pupila para canalizar en forma urgente a valoración oftalmológica bajo anestesia.

Buena Práctica Clínica

R

Se recomienda que todos los pacientes desde el nacimiento y hasta los 5 años de edad tengan exploración que contenga: (Ver anexo 5.3.1. y 5.3.2)

1. Historia clínica oftalmológica
2. Medición de Agudeza visual
3. Inspección externa de ojo y párpados
4. Evaluación de movimientos oculares
5. Examen pupilar
6. Examen de reflejo rojo

D

[E. Shekelle]

Committee on Practice and Ambulatory Medicine. American Association of Certified Orthoptists; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Academy of Ophthalmology 2003

E

La exploración ocular recomendada desde el nacimiento y hasta los 3 años incluye la búsqueda del reflejo de la luz pupilar: Prueba de Bruckner (rojo es normal y blanco anormal) en ambos ojos (ver 5.3.1. y 5.3.2)

IV

[E. Shekelle]

Committee on Practice and Ambulatory Medicine, American Association of Certified Orthoptists, American Association For Pediatric Ophthalmology and Strabismus, American Academy of Ophthalmology 2003

E

Un estudio valoró el tiempo que transcurre desde la valoración inicial entre el médico de primer contacto y el médico especialista y encontró que se presentó un retraso del diagnóstico en 30 de 47 pacientes (64%), el tiempo de retraso en la búsqueda de tratamiento fue de 0,25 hasta 11 meses (mediana: 1,5 mes). Un mayor retraso en retinoblastoma bilateral se asocia con la pérdida del ojo

III

[E. Shekelle]

Butros 2002



Todos los niños en quienes se haya observado reflejo pupilar blanco durante la exploración ocular o por algún familiar o en una impresión fotográfica requiere referencia urgente al oftalmólogo para someterse a examen de fondo de ojo

Consensus

National Retinoblastoma Strategy Canadian Guidelines for Care 2009

C

Melamud 2006

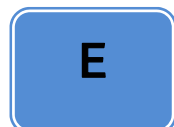
Grado C

Cancer in children and young people 2009

D

[E. Shekelle]

American Academy of Pediatrics; Section on Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology And Strabismus; American Academy of Ophthalmology; American Association of Certified Orthoptists. Pediatrics. 2008



Riesgo de herencia en Rb para hijos y hermanos de pacientes:

- Portadores de mutación en el gen RB-1 del 90%
- Hijos del paciente con Rb bilateral de 45%
- Hijos de paciente con Rb unilateral de 1%

IV

[E. Shekelle]

Sameer 2007



El 60% de los casos de Rb son esporádicos de presentación unilateral, el 30% son hereditarios de presentación bilateral y el 10% unilateral
Los Rb bilaterales transmiten la enfermedad a sus hijos en el 50% de los casos

Ia

[E. Shekelle]

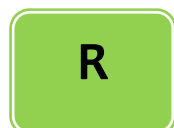
Mastrangelo 2008



Se recomienda evaluación genética (Estudio molecular y consejo genético) a la familia del paciente. Así como valoración urgente por un oftalmólogo a cualquier niño en el que se detecte pérdida o reordenamiento del cromosoma 13q14

Level 2

National Retinoblastoma Strategy Canadian Guidelines for Care 2009



En los centros hospitalarios donde se cuente con el recurso se deberá realizar análisis de DNA.

Level 2

National Retinoblastoma Strategy Canadian Guidelines for Care 2009

R

El genetista puede aconsejar sobre los riesgos del desarrollo de Rb, intensificar la vigilancia, dar consejo prenatal temprano y definir sobre la necesidad del examen prenatal invasivo

C
[E. Shekelle]

Melamud 2006

Level 3/2

*National Retinoblastoma
Strategy Canadian
Guidelines for Care 2009*

R

Todos los niños con historia familiar de Rb deben ser revisados poco después del nacimiento y posteriormente a intervalos programados por el oftalmólogo.

C

Melamud 2006

Grado C

*Cancer in children and
young people 2009*

R

Se recomienda consejo genético a los pacientes y sus familiares portadoras de la mutación en el alelo RB-1, sobre los riesgos de transmisión de la enfermedad y desarrollo de segundas neoplasias. Información importante al planear la familia (Ver anexo 5.3.3.)

Level 2

*National Retinoblastoma
Strategy Canadian
Guidelines for Care 2009*

C

[E. Shekelle]

Abramson 2003

D

[E. Shekelle]

Dimaras/Gallie 2010

E

Algunos estudios revelan que la alteración cromosómica que involucra la banda q14 del cromosoma 13 (gen RB) esta asociada con la presentación de osteosarcoma. A diferencia del resto de las segundas neoplasias, el riesgo de presentar osteosarcoma se incrementa con el tiempo. Por lo que un paciente curado de Rb hereditario siempre tendrá el riesgo de padecer osteosarcoma.

IV

[E. Shekelle]

Castellanos-Toledo 2009

Martínez-Ávalos 2010

III

[E. Shekelle]

Kleinerman 2007

R

Quienes hayan sido portadores de Rb hereditario deberán ser examinados anualmente en busca de segundas neoplasias

D

[E. Shekelle]

Castellanos-Toledo 2009

Martínez-Ávalos 2010

C

[E. Shekelle]

Kleinerman 2007

4.2 PREVENCIÓN SECUNDARIA

4.2.1 DETECCIÓN DE FACTORES DE RIESGO

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	Un estudio evaluó la dieta materna prenatal específicamente el consumo de frutas y verduras. El riesgo de tener un niño con Rb aumentó • Madres que consumen menos de 2 porciones diarias de verduras. OR 3.4; [(IC del 95%), 2.0-6.0] • Madres con una baja ingesta de folato OR: 3,9; (IC 95%, 2.1-7.3) • Madres con niveles bajos de luteína / zeaxantina OR: 2,6; (95% CI, 1.5-4.6) derivados de las frutas y hortalizas	III [E. Shekelle] Orjuela 2005 Fajardo/Gutierrez 2007
	Un reporte muestra asociación entre edad paterna, infección por virus de papiloma humano y retinoblastoma. La presentación bilateral del retinoblastoma se asoció con una mayor edad paterna [mayores de 35 años, OR: 1,73 IC, 95% (1,20- 2,47] y con los nacimientos de gemelos OR: 1,93 IC 95%: (0,99-3,79). Entre unilaterales, se observó aumento del riesgo en niños nacidos en Estados Unidos hijos de madres hispanas OR: 1,34 IC 95%: (1,01 - 1,77), y disminución en el riesgo para los bebés nacidos de madres con menos de 9 años de educación OR = 0,70, IC 95%: (0,49 - 1,00), infección materna de transmisión sexual durante el embarazo OR: 3,59 IC 95% (1,58- 8,15) se asoció con retinoblastoma bilateral.	III [E. Shekelle] Heck 2012
	Se recomienda integrar una dieta balanceada en mujeres embarazadas, así como de complejos vitamínicos adicionados con elementos como folatos, luteína y zeaxantina	C [E. Shekelle] Orjuela 2005

4.3 DIAGNÓSTICO

4.3.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E	Los signos clínicos reportados en población mexicana varían. Sin embargo los reportes muestran que la leucocoria es la presentación más frecuente seguida por el estrabismo. Otros menos frecuentes son fenómenos inflamatorios y glaucoma III [E. Shekelle] <i>Alvarado 2009</i> <i>Perez 2007</i>
E	El tumor endofítico es uno o varios tumores, aislados o coalescentes, de tamaño variable, de forma redonda o ovalada, de color blanco amarillento (calcificaciones) o rosado (vascularización). Tiene una tendencia marcada a presentar siembras vítreas IV [E. Shekelle] <i>Balmer 2006</i>
E	Los reportes internacionales mencionan entre los datos clínicos mas importantes y frecuentes: • Leucocoria • Estrabismo • Opacidad corneal • Heterocromía del iris • Procesos inflamatorios • Hifema • Glaucoma • Ojo rojo • Dolor ocular • Blefaroptosis Leucocoria en pacientes con antecedentes familiares positivos y negativos sigue siendo el signo mas frecuente. III [E. Shekelle] <i>Shields/Shields 2004</i> <i>Bonanomi 2009</i> <i>MacCarthy 2009</i> <i>Abramson 2003</i> <i>Andia 2002</i> <i>Butros 2002</i> <i>Aung 2009</i> <i>Cerecedo 2003</i> <i>Chung 2008</i> <i>Choi 2010</i>
E	El tumor exofítico se presenta con desprendimiento de retina que enmascara en mayor o menor grado la masa tumoral que se encuentra debajo. IV [E. Shekelle] <i>Balmer 2006</i>
E	El difuso infiltrativo algunas veces es visible como una placa gris irregular sobre la superficie retiniana y se presenta con pseudohipopion IV [E. Shekelle] <i>Balmer 2006</i>

E

El retinoma o retinocitoma es una forma benigna, caracterizada por masa homogénea grisácea más o menos traslúcida, con calcificaciones y pigmento en los bordes imita a un Rb. Nunca susceptible de transformación.

IV
[E. Shekelle]

Balmer 2006

E

El 95% de los casos se presenta antes de los 5 años de edad, de estos la presentación bilateral es mas frecuente entre los 15 y 19 meses y la unilateral entre los 24 y 33 meses

Ia
[E. Shekelle]

Mastrangelo 2008

III
[E. Shekelle]

Bonanomi 2009

Pérez 2007

E

El estrabismo, la leucocoria y la baja visual siempre representan una anormalidad, por lo que el paciente debe ser valorado en el momento que se presente esta alteración. Una revisión oportuna permitirá un diagnóstico temprano y un mejor pronóstico

III
[E. Shekelle]

Butros 2002

Los datos clínicos mas importantes y frecuentes son:

- Leucocoria: sigue siendo el signo mas frecuente.
- Estrabismo
- Opacidad corneal
- Heterocromía del iris
- Procesos inflamatorios
- Hifema
- Glaucoma
- Ojo rojo
- Dolor ocular
- Blefaroptosis

C
[E. Shekelle]

Alvarado 2009

Perez 2007

Shields/Shields 2004

Bonanomi 2009

MacCarthy 2009

Abramson 2003

Andia 2002

Butros 2002 Aung 2009

Cerecedo 2003

Chung 2008

R

En la exploración de fondo de ojo bajo anestesia deberán especificarse las características de la lesión y el grupo al que pertenece de acuerdo a:

- Sistema de Clasificación Internacional del Retinoblastoma Intraocular (CIRI) para establecer la etapa oncológica
- Clasificación de Reese-Ellsworth que permite establecer el pronóstico
(Ver anexos 5.3.4, 5.3.5. y 5.3.6)

D
[E. Shekelle]

Balmer 2006

R

R

Todos los niños en quienes se detecta tumor serán sometidos a evaluación clínica y estudios como: cuenta sanguínea completa, examen de orina, TAC de cráneo y orbitas y/o resonancia magnética, ultrasonido ocular.

Solo con enfermedad confirmada se realizará aspirado de medula ósea y punción lumbar, que permiten determinar la extensión de la enfermedad.

C
[E. Shekelle]

Antoneli 2006

R

Todos los niños con estrabismo o sospecha de estrabismo deberán ser valorados en busca de reflejo rojo, que será realizado por el pediatra, médico familiar o enfermera encargados del control del niño o personal de salud asignado por la organización de cada institución o unidad médica (por ejemplo en el caso del IMSS la enfermera materno infantil, la enfermera especialista en atención primaria de la salud [EEAPS] o el médico) tal como es referido en la guía control y seguimiento de la nutrición, el crecimiento y desarrollo del niño menor de 5 años.

Consensus

*National Retinoblastoma
Strategy Canadian
Guidelines for Care 2009*

D
[E. Shekelle]

*American Academy of
Pediatrics Eye examination
in infants, children, and
young adults by
pediatricians 2003*
*Guía de control y
seguimiento de la nutrición,
el crecimiento y desarrollo
del niño menor de 5 años.*
IMSS 2008

4.3.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

E

Los hallazgos clínicos dependen del patrón de crecimiento del tumor, la duración, el grado de vascularización y la presencia de calcificaciones, siembras vítreas, desprendimiento de retina o hemorragia

IV
[E. Shekelle]

Balmer 2007

E

Es importante establecer el diagnóstico diferencial con patologías de diversos orígenes entre los que se encuentran

- Tumores
- Facomatosis
- Malformaciones congénitas
- Enfermedades vasculares
- Enfermedades inflamatorias
- Traumas
- Diversos

IV
[E. Shekelle]

Balmer 2007
Gündüz 2005

R

Es conveniente que siempre que existan dificultades para establecer el diagnóstico se realicen todos los estudios de gabinete pertinentes para tener certeza diagnóstica e iniciar el tratamiento temprano (ver anexo 5.3.7)

D
[E. Shekelle]

Balmer 2006
Gündüz 2005

4.3.3 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

E

Las imágenes son esenciales para determinar las características y la extensión de la lesión así como la presencia de metástasis

La fotografía de campo amplio digital RetCam 120 es muy útil para documentar tamaño, localización, clasificación y seguimiento de los casos

IV
[E. Shekelle]

Kandpal 2006

III
[E. Shekelle]

Finger 2002
Abramson 2005
Lee 2004

E

La ecografía tiene una confiabilidad diagnóstica elevada, detecta tumores menores de 2 mm. Los depósitos de calcio son focos de alta reflectividad detectados en el 85-90%. La presencia de calcio intraocular sugiere diagnóstico de Rb, pero su ausencia no lo descarta

III
[E. Shekelle]

Deepak 2007
Finger 2002
Aironi 2007



Las imágenes de USG en 3ª dimensión permite:

1. Reconstrucción interactiva de volumen, sin contacto con el paciente o necesidad de anestesia
2. Reconstrucción coronal del nervio óptico.
3. Cuantifica las áreas de contacto con la coroides
4. Evalúa la invasión extraescleral
5. Identifica calcificaciones orbitarias
6. Reduce la variabilidad en las medidas

III
[E. Shekelle]
Finger 2002

IV
[E. Shekelle]
Sony 2006



En retinoblastoma, muestra una masa irregular, más ecogénico que el cuerpo vítreo, con calcificaciones finas (muestra una sombra acústica característica con focos muy reflectantes). Histológicamente, hay calcificación en aproximadamente 95% de los tumores. La calcificación es clave para diferenciar retinoblastoma de lesiones masivas otros en un niño pequeño. En los Estados Unidos se detectan calcificaciones en 92-95% de los casos en que está presente histopatológicamente

IV
[E. Shekelle]
De Graaf 2012

IV
[E. Shekelle]
Sony 2006



La TAC permite delimitar la masa tumoral y es la prueba más sensible (superior al 90%) en la detección de calcificaciones; también permite el estudio del nervio óptico, órbita y de la posible extensión intracraneal

IV
[E. Shekelle]
Kandpal 2006
Sony 2006



La IRM permite identificar tumores menores a 1mm. La imagen se caracteriza por ser hipointensa sobre la secuencia de T2W y es útil evaluando el involucro del nervio óptico, para determinar la extensión y la presencia de metástasis intracraneales

III
[E. Shekelle]
Schueler 2003
IV
[E. Shekelle]
Kandpal 2006



Un estudio comparó IRM con estudio histopatológico encontrando:

Infiltración coroidea, con sensibilidad 35%, mientras que la especificidad y valor predictivo positivo parece ser elevado 100%.

La precisión global de IRM para excluir tumores extraoculares por extensión fue del 95%

III
[E. Shekelle]
Schueler 2003

R

El diagnóstico de Rb se establece mediante:

- Oftalmoscopia indirecta
- Fotografía de campo amplio digital RetCam 120
- USG modo A/B tridimensional detecta depósitos de calcio
- TC permiten evaluar extensión extraocular
- RMN logra la detección de tumores de 1 mm

Que sirven para apoyar el diagnóstico y determinar el estadio tumoral, por lo que es conveniente solicitar los disponibles en cada unidad médica. (Ver anexos 5.3.7)

C
[E. Shekelle]

Schueler 2003
Deepack 2007

D
[E. Shekelle]

Sony 2006
Kandpal 2006
Martin 2001
Guía de manejo de Retinoblastoma SEOM 2006

R

En la actualidad no es necesario realizar un diagnóstico histopatológico para tratar el retinoblastoma. No se recomienda la biopsia por aspiración con aguja fina debido a que puede sembrar el tumor en todo el trayecto de la aguja.

D
[E. Shekelle]

Leal-Leal 2010

R

Las imágenes radiológicas permiten mostrar el tumor a los familiares del paciente, para concientizar sobre el diagnóstico y posibilidades de tratamiento.

D
[E. Shekelle]

Ryan 2006

4.4 TRATAMIENTO

4.4.1 CONSIDERACIONES GENERALES

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

E

El principal problema de las publicaciones; además del diseño del estudio y análisis de los datos es que en Rb reflejan la experiencia de una institución en particular que al mismo tiempo utiliza diferentes sistemas de estadificación y una gran variedad de tratamientos y algunos de ellos poco actualizados, lo que dificulta el análisis comparativo de los resultados a nivel nacional e internacional.

Ia
[E. Shekelle]

McDaid 2005

IV
[E. Shekelle]

Chantada 2012

R

En México se están realizando esfuerzo para obtener información confiable sobre los datos clínicos y se llevan a cabo esfuerzos para formar una base de datos nacional con el registro de estos pacientes que será llevada por el consejo nacional para la prevención y tratamiento del cáncer en la infancia y la adolescencia. Para lograr este objetivo nacional es necesario que todos los médicos en contacto con estos pacientes realicen los reportes a las instancias correspondientes.

D**[E. Shekelle]**

*Protocolos técnicos de
cáncer en niños 2011*

R

El disponer de datos confiables y sistemas de clasificación estandarizados en todas las unidades hospitalarias acreditadas para la atención de estos pacientes, permitirá realizar investigación metodológicamente robusta que ofrezca evidencia científica confiable para ofrecer atención medica de calidad que establezca pautas mas sólidas de manejo

A**[E. Shekelle]**

McDaid 2005

D**[E. Shekelle]**

Chantada 2012

R

Se recomienda que el tratamiento de los niños con Rb sea multidisciplinario estandarizado incluyendo al oncólogo pediatra, oftalmólogo y radioterapeuta y en unidades equipadas para su tratamiento para lograr altos índices de curación con mínima mortalidad

Consensus

*National Retinoblastoma
Strategy Canadian
Guidelines for Care 2009
Leal-Leal 2010*

4.4.2 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

E

Cuando el Rb está confinado dentro del ojo, la enucleación es una excelente manera de curar la enfermedad

IV**[E. Shekelle]**

*National Retinoblastoma
Strategy Canadian
Guidelines for Care 2009*

E

La enucleación es opción de tratamiento para el ojo afectado si el tumor es extenso o si hay poca expectativa de una visión adecuada en el ojo afectado. Los pacientes se siguen estrechamente para evaluar el ojo que queda y asegurar que no hay recidiva de la enfermedad, principalmente durante los primeros 2 años después de la enucleación

**Grado de comprobación:
3IIA**

*National Cancer Institute
2012*

R

Para el RB unilateral, unifocal, la enucleación es el tratamiento más seguro

D**[E. Shekelle]**

*National Retinoblastoma
Strategy Canadian
Guidelines for Care 2009*

E

Para el tumor bilateral se estadifican de forma independiente con el objetivo de conservar el órgano en las etapas tempranas y exéresis del ojo más afectado como D y E

III**[E. Shekelle]**

*Puig 2001
Shields 2006*

E

En el Rb bilateral de 445 ojos se enuclearon 74, de los cuales 73 fueron R-E V y 1 IV, el resto fue manejado con quimiorreducción, terapia focal y radioterapia externa agresiva en última opción para lograr conservar el globo ocular, sin considerar la función visual

III**[E. Shekelle]**

*Epstein 2003
Lee 2003*

E

En los casos de RB bilateral R-E IV y V los autores realizaron enucleación del primer ojo, aplicaron quimioterapia y terapia adyuvante y no lograron conservar el segundo ojo.

III**[E. Shekelle]**

*Chantada/Dunkel/Antonel
i2007*

E

Cuando se detecta infiltración a nervio óptico en pieza enucleada se irradia la cavidad y se otorga quimioterapia durante 1 año. En el ojo no enucleado se utiliza terapia focal y radioterapia externa (según el tamaño y la situación con respecto al nervio óptico) esto permite mayor sobrevida con mejor calidad de vida.

III**[E. Shekelle]**

Puig 2001

✓/R

Es importante que la decisión de enucleación vs salvamento ocular se tome en conjunto con los servicios de Oncología, Oftalmología y Radio Oncología.

Otro punto que es importante considerares la opinión de los padres una vez que les sean explicadas las posibilidades de éxito y las posibles complicaciones a corto, mediano y largo plazo tanto a nivel ocular como sistémico.

Punto de Buena Práctica

R

En los casos bilaterales y simétricos que correspondan a los grupos C y D, es recomendable observar cual ojo responde mejor a dos ciclos de quimioterapia e intentar salvamento en el ojo con mejor respuesta.

C**[E. Shekelle]**

Chantada/Dunkel/Antonioli 2007
Shields 2006

R

El estudio histopatológico es de trascendental importancia para establecer cuando los bordes del globo o la esclera están tomados por tumor (Ver anexo 5.3.8, 5.3.9. y 5.3.10)

D**[E. Shekelle]**

Sastre 2009

✓/R

No es recomendable enuclear ambos ojos en el mismo tiempo quirúrgico, ya que una cirugía mutilante bilateral es una carga emocional que acarrea múltiples consecuencias además de que es necesario la confirmación del diagnóstico mediante el estudio histopatológico antes de realizar la enucleación del segundo ojo.

Punto de Buena Práctica

4.4.3 TRATAMIENTO MÉDICO

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

R

Para el tratamiento del retinoblastoma, deben considerarse, en primer lugar, preservar la vida del paciente mediante el tratamiento sistémico adecuado. En segundo lugar la posibilidad de conservar la visión cuando se detecta tempranamente. Ambas estrategias deben ser armónicas y no debe ponerse en riesgo la vida del paciente por intentar una terapia conservadora de la función

D**[E. Shekelle]**

Chantada 2012

E

La decisión de las estrategias de tratamiento de Rb depende de la interacción de varios factores como son visión útil, localización del tumor, la presencia de siembras vítreas, líquido subretiniano. Otros factores importantes son la localización del tumor (mácula), la edad del paciente (mayor de 2 meses) y el tamaño del tumor, se correlacionan con la respuesta a la quimioterapia

E

Todos los pacientes pueden ser sometidos a doble o triple esquema de carboplatino con vincristina y etopósido (CEV)

Durante la quimioterapia todas las etapas tempranas pueden recibir terapia local con crioterapia, fotocoagulación o termoterapia. Actualmente se utiliza un régimen de 6 ciclos y terapia local para evitar la enucleación y la radioterapia externa siempre que sea posible

R

El tratamiento conservador es efectivo y altamente recomendable en los diagnósticos tempranos

Los resultados para las etapas R-E IV y V son menos alentadores. Aunque hay una gran diferencia entre las series de salvamento en el mundo

La quimiorreducción es exitosa con esquema de CEV y es una opción que se adiciona con la terapia focal para preservar la visión en ojos estadio R-E I-III, sin enucleación ni radioterapia.

IV**[E. Shekelle]**

National Retinoblastoma Strategy Canadian Guidelines for Care 2009

III**[E. Shekelle]**

Shields/ Honavar, Meadows, Shields, Demirci, Singh 2002

Lumbroso 2002

Shields/ Mashayekhi 2004

3IIDI

Instituto nacional Cancer 2012

III**[E. Shekelle]**

Abramson 2005

Bonanomi 2009

Chan 2005

Chantada 2005

Choudhury 2005

Hadjistilianou 2002

Rangel 2004

Shiavetti 2005

Shields 2006

Shields/ Meadows 2004

Shields/ Mashayekhi 2004

Shields/ Palamar 2009

Zage 2008

C**[E. Shekelle]**

Antoneli 2006

Hadjistilianou 2002

Shield 2006

Shields, Honavar,

Meadows, Shields, Demirci,

Naduvilath 2002

Choudhury 2005

Chantada 2005

Honavar 2009

Level 2

National Retinoblastoma Strategy Canadian Guidelines for Care 2009

R

Quimioterapia sistémica es una opción terapéutica como tratamiento primario de Rb del grupo B, C, o D y terapia focal para el Grupo B y C con potencial de buena visión

Consensus

*National Retinoblastoma
Strategy Canadian
Guidelines for Care 2009*

E

Pacientes con buftalmos o invasión a nervio óptico en quienes la enucleación no es un procedimiento inicial seguro, han sido tratados con quimioterapia neoadyuvante EC. Observando buena respuesta, permitiendo enucleación y quimioterapia postoperatoria y solo un paciente recibió radioterapia local en región quiasmática y parte posterior del canal óptico actualmente con seguimiento de 12, 15, 21, 36 y 40 meses.

III**[E. Shekelle]**

Bellaton 2003

E

La guía canadiense propone que en ojos de grupo E se realice la enucleación antes de quimioterapia en ojos, ya que puede enmascarar las características de extensión extraocular causando ocasionando que se estadifique por debajo del nivel real
El 99% de los ojos en grupo E que inician con quimioterapia son pacientes que mueren.

Level 2

*National Retinoblastoma
Strategy Canadian
Guidelines for Care 2009*

III**[E. Shekelle]**

Zhao 2011

✓/R

La evidencia es contradictoria en cuanto al momento de aplicar quimioterapia en ojos del grupo E, por lo que ante cualquier situación siempre debe considerarse hacer una resección cuidadosa e individualizar cada caso

Buena Practica Clínica**R**

En los casos bilaterales y simétricos que correspondan a los grupos C y D, es recomendable observar cual ojo responde mejor a dos ciclos de quimioterapia e intentar salvamento en el ojo con mejor respuesta

C**[E. Shekelle]**

Shields 2006

E

Se determinaron los factores que permiten establecer cuando realizar enucleación

- OR de 3.9 para pacientes >de 12 meses
- OR de 3.4 en etapas V
- OR de 1.2 del diámetro de la base tumoral
- OR de 1.5 en tumor >5 mm de grosor

Y cuando realizar radioterapia

- OR de 5.59 etapas IV y V de RE
- OR de 6.65 para las siembras vítreas
- OR de 1.3 >5 mm de grosor

III**[E. Shekelle]**

*Shields, Honavar,
Meadows, Shields, Demirci,
Naduvilath 2002*

E

Se han intentado diferentes esquemas para el manejo del Rb con invasión orbitaria incluyendo ifosfamida, vincristina, etoposido, cisplatino, teniposido, ciclofosfamida, doxorubicina, metotrexato, citarabina, hidrocortisona

III**[E. Shekelle]**

Antoneli 2007
Chantada/Dunkel/Antoneli 2007
Chantada/Fandiño/Casak 2003

E

En reporte internacionales se muestra que pacientes en recaída ya enucleados deberán ser sometido a quimioterapia sistémica de moderada intensidad (VEC) o regímenes mas intensivos que incluyen combinaciones de cisplatino, ciclofosfamida, ifosfamida, vincristina, topotecan y etoposido y el control local es obligatorio con radioterapia orbitaria (40-45 Gy) administrado inmediatamente después de la enucleación o al final de la quimioterapia.

IV**[E. Shekelle]**

Chantada 2012

R

El Rb en etapas tempranas sometidos a quimioterapia neoadyuvante mas terapia focal que muestran progresión tumoral o pérdida de la visión deberán ser considerados para enucleación.

Consensus

National Retinoblastoma Strategy Canadian Guidelines for Care 2009

R

Se recomienda enucleación en pacientes con Rb y las siguientes características:

- Grupos D y E de la IIRC o etapa IV y V
- Pacientes >de 12 meses
- Base tumoral de 1.2 mm de diámetro
- Tumor >5 mm de grosor
- Hemorragia vítrea extensa
- Siembras vítreas y subretinianas

C**[E. Shekelle]**

Shields, Honavar, Meadows, Shields, Demirci, Singh, Friedman, Naduvilath 2002
Zhao, 2011

Consenso

National Retinoblastoma Strategy Canadian Guidelines for Care 2009

E

La quimioterapia es el tratamiento primario para pacientes con Rb intraocular multifocal y esta igualmente indicada en caso de metástasis, en las recidivas orbitarias después de la enucleación y en el crecimiento extrabulbar se requiere radiación orbitaria local más quimioterapia.

III**[E. Shekelle]**

Rangel 2004
Shields 2004



La combinación de 2 ciclos de quimioterapia (etoposido y carboplatino) más terapia focal (crioterapia, termoterapia o placa de I^{125}) permite el control del tumor sin radioterapia

IIa
[E. Shekelle]
Lumbroso 2008

III
[E. Shekelle]
Shiavetti 2005
Zage 2008
Hadjistilianou 2002



El tratamiento conservador con etoposido y carboplatino es efectivo y altamente recomendable en los estadios tempranos

B
[E. Shekelle]
Lumbroso 2008

C
[E. Shekelle]
Shiavetti 2005
Chantada/Fandiño 2004
Zage 2008
Hadjistilianou 2002

Level 2
National Retinoblastoma
Strategy Canadian
Guidelines for Care 2009

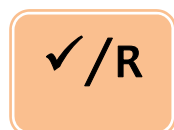


Criterios de respuesta de quimioterapia:

- Reabsorción de líquido subretiniano
- Regresión de las siembras vítreas
- Cambio en el aspecto del tumor (Atrofia coriorretiniana y/o calcificación: regresión)
- Reducción del tamaño tumoral

D
[E. Shekelle]
Chan 2005

Los criterios de respuesta a la quimioterapia pueden ser documentados con cualquiera de los siguientes recursos, según disponga la unidad hospitalaria:



- Exploración de fondo de ojo bajo anestesia
- Toma de imágenes con RetCam
- IRM
- USG ocular

Buena Práctica Clínica



El tratamiento de los pacientes con enfermedad residual microscópica después de la enucleación requiere radioterapia y quimioterapia que incluye CVE y quimioterapia intratecal usualmente con metotrexate, citarabina y dexametasona

IV
[E. Shekelle]
Chantada 2012

R

Pacientes enucleados con enfermedad residual requieren de tratamiento de consolidación con RTE y triple esquema

D
[E. Shekelle]
Chantada 2012

E

Los factores de riesgo para recaída extraocular son:

- Invasión coroidea y esclera
- Invasión post laminar del nervio óptico

III
[E. Shekelle]
Chantada/Casco/Fadiño 2007

IV
[E. Shekelle]
Chantada 2012

R

En pacientes enucleados con factores de alto riesgo para recaída extraocular son considerados para recibir terapia adyuvante.

D
[E. Shekelle]
Chantada 2012

R

Recomendamos que todos los sobrevivientes de Rb tengan seguimiento por largo tiempo individualizado con un equipo multidisciplinario con vigilancia de efectos adversos del tratamiento o la enfermedad.

Consensus
National Retinoblastoma Strategy Canadian Guidelines for Care 2009

R

Recomendamos el uso de

- protectores oculares en niños con ojo único
- examen de la cavidad enucleada y
- evaluación de prótesis y su posible extrusión

Consensus
National Retinoblastoma Strategy Canadian Guidelines for Care 2009

4.4.4 CRITERIOS PARA SALVAMENTO OCULAR

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

E

La tasa global de rescate fue más alta en aquellos que recibieron dosis reducidas de RTE más CEV en comparación con el CEV solo

III
[E. Shekelle]
Shields/Ramasubramanian 2009

E

La probabilidad de estar libre de cualquier recaída extraocular y sobrevivir 5 años después del diagnóstico de invasión escleral fue de 0.77 con quimioterapia adyuvante

III
[E. Shekelle]
Cuenca 2009



Reportes muestran que es posible preservar visión útil con quimiorreducción y terapia focal en Rb unilateral R-E I-III y en R-E IV-V y Rb bilaterales la preservación de visión fue menor

IIb
[E. Shekelle]

Lumbroso 2008

III
[E. Shekelle]

Choudhury 2005

Rangel 2004

Shield 2006

Shiavetti 2005



La enucleación en casos de Rb unilateral está indicada en tumor extenso con diseminación intraocular subretiniana o siembras vítreas:

- Grupo C con área macular afectada
- Grupo D y E

III
[E. Shekelle]

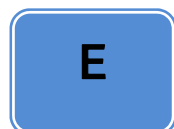
Mallapatna 2009



Morbilidad ocular como glaucoma, desprendimiento de retina, catarata, siembras vítreas y subretinianas, hemorragia vítrea, invasión de coroides, nervio óptico, cuerpo ciliar y esclera son factores predictivos de invasión

III
[E. Shekelle]

Balaguer 2009



Características histopatológicas de alto riesgo para metástasis incluyen infiltración a:

- Iris, Cuerpo ciliar, Coroides
- Nervio óptico
- Lamina cribosa
- Invasión retrolaminar de nervio óptico
- Línea de sección de nervio óptico
- Esclera
- Estructuras extraesclerales
- Invasión uveal >3mm de diámetro
- Glaucoma neovascular
- Margen positivo en invasión post laminar de nervio óptico

Estos pacientes pueden recibir quimioterapia adyuvante con o sin radioterapia externa

III
[E. Shekelle]

Gupta 2009

Eagle 2009

Chantada/Dunkel2004

Honavar 2002



Los predictores clínicos de alto riesgo en ojo enucleados por Rb fueron mayor edad, hifema, pseudohipopion, estafiloma, celulitis orbital y período más largo de tiempo entre el primer síntoma y el comienzo del tratamiento se asociaron fuertemente con la aparición de hallazgos histopatológicos de alto riesgo

III
[E. Shekelle]

Kashyap 2012

E

Un reporte de ojos enucleados con características de alto riesgo como invasión coroidea masiva, tumor en el margen quirúrgico del nervio óptico y tumor más allá de la lámina cribosa, manejados con quimioterapia y terapia focal sugiere que pueden beneficiarse con terapia de consolidación, quimioterapia mieloablativa y trasplante autólogo de medula ósea.

III**[E. Shekelle]***Jubran 2004***E**

Cada tumor tratado tiene aproximadamente 22% de riesgo de recurrencia. La mayoría de las recurrencias se detectan en el primer año de iniciada la quimiorreducción y no se detectaron después de 4 años

Factores de riesgo para recurrencia

- Raza no caucásica
- Localización macular
- Incremento en el grosor del tumor

III**[E. Shekelle]***Shields/Mashayekhi 2004***E**

El pronóstico visual del Rb macular es pobre, pero no es necesariamente una indicación para la enucleación. Sin embargo en los protocolos técnicos de Cáncer en niños consideran criterios de buen pronóstico para la conservación del órgano como localización extrafoveal sin siembras vítreas

III**[E. Shekelle]***Rangel-Charqueño 2004***IV****[E. Shekelle]***Leal-Leal 2010***R**

Criterios de Salvamento

- Tumores grupos A, B o C que no afecten el área macular
- Tumor sin evidencia de invasión a nervio óptico (en RM o TC)
- Tumor sin desprendimiento total de retina
- Visión conservada (a excepción de ojos con grupos A o B)
- Sin siembras en humor vítreo (a excepción de los casos con ojo único, sin desprendimiento de retina y sin evidencia de daño al nervio óptico, los casos bilaterales con ambos ojos en Etapas C, D, E)

C**[E. Shekelle]***Balaguer 2009**Chantada/Dunkel2004**Choudhury 2005**Cuenca 2009**Eagle 2009**Gupta 2009**Honavar 2002**Jubran 2004**Leal-Leal 2010**Lumbroso 2008**Rangel 2004**Rangel/Charqueño 2004**Shiavetti 2005**Shield 2006**Shields/**Ramasubramanian2009**Mallipatna 2009*

El desafío sigue siendo, preservar la visión con tratamientos conservadores sin arriesgar la vida del paciente

R

La terapia de salvamento no se recomienda en grupo C y D cuando el otro ojo es normal

Nivel 2

*National Retinoblastoma
Strategy Canadian
Guidelines for Care 2009*

4.4.5 RECURRENCIA

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

E

Tratamiento adyuvante lo recibieron pacientes con enucleación y que presentan además invasión escleral combinada con invasión de nervio óptico post laminar y subaracnoidea

Los esquemas incluyeron: Ifosfamida, etopósido, topotecan, carboplatino, ciclofosfamida, idarubicina y vincristina

- Radioterapia orbitaria con invasión subaracnoidea
- Excentración orbitaria después de recaída orbitaria

III**[E. Shekelle]**

Chantada 2007

E

Características histopatológicas de alto riesgo en Rb.
Infiltración a: (Ver anexo 5.3.8-10)

- Iris, Cuerpo ciliar, Coroides
- Nervio óptico
- Lamina cribosa
- Invasión retrolaminar de nervio óptico
- Línea de sección de nervio óptico
- Esclera
- Estructuras extraesclerales
- Invasión uveal >3mm de diámetro
- Glaucoma neovascular

III**[E. Shekelle]**

Gupta 2009

Eagle 2009

El Rb sin metástasis con características histopatológicas de alto riesgo evaluado con terapia adyuvante

E

- Invasión coroidea asilada
- Invasión post laminar de nervio óptico
- No requieren de terapia adyuvante
- Margen positivo en invasión post laminar de nervio óptico
- Necesita terapia combinada
- Invasión escleral o invasión post laminar de nervio óptico con enfermedad coroidea concomitante

Se puede beneficiar de la terapia adyuvante.

III

[E. Shekelle]

Chantada / Dunkel 2004

Después de fracasar con la terapia de rescate los factores predictivos de invasión en ojos enucleados fueron: Morbilidad asociada como glaucoma, desprendimiento de retina, siembras vítreas y subretinianas, hemorragia vítrea, catarata, invasión de coroides, nervio óptico, cuerpo ciliar y esclera son los más importantes.

E

III

[E. Shekelle]

Balaguer 2009

Si la recidiva o progresión se limitan al ojo pero son extensas, el pronóstico de la visión es precario; no obstante, la supervivencia continúa siendo excelente. La recidiva en la órbita después de la enucleación se debe manejar con quimioterapia intensa adicional a la radioterapia local debido al riesgo alto de enfermedad metastásica. Si la recidiva es extraocular, la probabilidad de supervivencia es menor de 50%.

E

Grado de Comprobación Científica: 3II A

National Cancer institute 2012

III

[E. Shekelle]

Kim 2009

Varios factores se han asociado con alto riesgo de recidiva extraocular en el examen histopatológico de ojos enucleados se han identificado, invasión coroidea, escleral, de cámara anterior y extensión post-laminar del nervio óptico

E

III

[E. Shekelle]

Chantada/Dunkel 2004

Cuando la recidiva o la progresión del retinoblastoma está limitada al ojo y es pequeña, el pronóstico para la visión y la supervivencia pueden ser excelentes solo con tratamiento local

E

III

[E. Shekelle]

Chan 2009

Grado de comprobación 3II DIV

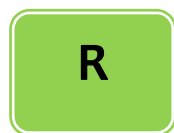
National Cancer Institute 2012



Se evaluaron los resultados del tratamiento de pacientes que durante la enucleación presentaron invasión de la línea de corte en el nervio óptico. Fueron tratados con un esquema de ciclosporina, doxorubicina, vincristina, terapia intratecal, radioterapia en el primer régimen para el 2 y 3 carboplatino, ciclosporina, idarubicina y vincristina logrando supervivencia libre de evento de 0.7 (IC 95% 0.53-0.87)

III
[E. Shekelle]

Chantada/Gutter 2009



Cuando se observen características de alto riesgo como son invasión de nervio óptico, esclera, coroides o segmento anterior, recomendamos tratamiento profiláctico con quimioterapia

Nivel 2

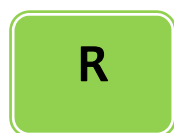
*National Retinoblastoma Strategy
Canadian Guidelines for Care 2009*



En la enfermedad prelaminar del nervio óptico o invasión aislada de la coroides, no se recomienda quimioprofilaxis debido a que no es considerada enfermedad diseminada

III
[E. Shekelle]

Chantada / Dunkel 2004



La terapia adyuvante es de beneficio en pacientes con Rb no metastásico con :

- Invasión escleral o invasión post laminar de nervio óptico con enfermedad coroidea concomitante
- Invasión aislada del segmento anterior

III
[E. Shekelle]

Chantada / Dunkel 2004

IV
[E. Shekelle]

Chantada 2008



En pacientes con Rb sin metástasis con: Margen positivo e invasión post laminar de nervio óptico se recomienda terapia combinada

III
[E. Shekelle]

Chantada / Dunkel 2004



Children's Oncology Group (COG) recomienda terapia adyuvante cuando existe enfermedad prelaminar del nervio óptico con cualquier grado de invasión coroidea.

IV
[E. Shekelle]

Chantada 2008



El tratamiento de los pacientes con invasión postlaminar del nervio óptico es controversial pero la mayoría de los centros están de acuerdo con la recomendación de terapia adyuvante, sobre todo en caso de invasión concomitante. Sin embargo otros indican radioterapia orbitaria

IV
[E. Shekelle]

Chantada 2008

III
[E. Shekelle]

Chantada / Dunkel 2004

R

La mayoría de los participantes no recomienda terapia adyuvante en invasión prelaminar aislada, pero la mayoría lo hace cuando se extiende más allá de la lamina cribosa

IV
[E. Shekelle]

Chantada 2008

R

El pronóstico en los pacientes con enfermedad extraocular regional parece estar mejorando actualmente, aun pueden ser curados con quimioterapia convencional y RTE.

En contraste, la enfermedad metastásica que tiene un pobre pronóstico

C
[E. Shekelle]

Kim 2009

Chan 2009

National Cancer institute

Grado de Comprobación

Científica: 3II A

E

Algunos factores, como la localización del tumor (mácula), la edad del paciente (mayor de 2 meses) y el tamaño del tumor, se correlacionan con la respuesta a la quimioterapia.

La invasión retrolaminar de nervio óptico es bien conocida como factor de recurrencia.

El principal factor de riesgo para las recaídas es el diámetro basal de 3.5 mm.

III
[E. Shekelle]

Lumbroso 2002

Shields/ Mashayekhi/Au 2006

Chantada/Dunkel 2004

E

Cada tumor tratado tiene 22% de riesgo de recurrencia, de estas la mayoría se detectan en el primer año de iniciada la quimiorreducción y no se detectan después de 4 años

Factores de riesgo para recurrencia

- Raza no caucásica
- Localización macular
- Incremento en el grosor del tumor

III
[E. Shekelle]

Shields/ Mashayekhi 2004

E

La recurrencia esta relacionada con el patrón de cicatrización después de quimiorreducción, una serie mostro:

- Tipo 0 (sin remanentes visibles)= 20% de recurrencia
- Tipo 1 (remanente completamente calcificado) = 21% de recurrencia
- Tipo 2 (remanente no calcificado completamente) = 14% de recurrencia
- Tipo 3 (parcialmente calcificado) = 24%
- Tipo 4 (cicatriz plana de atrofia coriorretiniana) 4.9% de recurrencia

III
[E. Shekelle]

Shields/Palamar 2009

Los factores asociados con la recurrencia del tumor son diversos entre ellos destacan:

R

- Invasión retrolaminar de nervio óptico
- Tumor R-E grupo Vb manejado con RTE durante el intento de salvamento (41.3%)
- Raza no caucásica
- Sexo femenino en el grupo A
- Localización macular o foveolar
- Invasión de coroides, esclera y cámara anterior
- Incremento en el grosor del tumor en grupo B, C y D
- Patrón de regresión diferente a la cicatriz plana coriorretiniana
- Siembras vítreas y subretinianas e incremento en la edad del paciente.

III
[E. Shekelle]

Abramson/Beaverson 2004
Shields 2006
Bonanomi 2009
Shields/Palamar 2009
Lumbroso 2002
Chantada/Dunkel 2004
Shields/ Mashayekhi 2004

4.4.5 TRATAMIENTO LOCAL

4.4.5.1 FOTOCOAGULACIÓN

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

E

Tratamientos con láser y crioterapia fueron utilizados para mejorar la regresión de los tumores solitarios pequeños de menos de cuatro diámetros de disco (el diámetro del disco es de aproximadamente 1,5 mm)

III
[E.Shekelle]

Merchant 2002

E

La fotocoagulación con láser se utiliza para los tumores de 2 mm de altura y situado posterior al ecuador

IV
[E.Shekelle]

Meel 2012

R

Recomendamos terapia dirigida a salvar el remanente del ojo afectado excepto en ojos del Grupo C y D, cuando el otro ojo es normal o Grupo A

Consensus

National Retinoblastoma Strategy
Canadian Guidelines for Care 2009

R

Los reportes coinciden en evitar la enucleación o RTE en los grupos R-E I, II, III y IV cuando se tratan con 6 ciclos de quimioterapia neoadyuvante (VEC) más tratamiento focal

III**[E. Shekelle]**

Shields, Honavar, Meadows, Shields, Demirci, Singh 2002

Antoneli 2006

R

Se recomienda laser para el tratamiento de pequeños tumores posteriores en grupos A, B y C de IIRC o para recurrencias después de otros tratamientos

Consensus

National Retinoblastoma Strategy Canadian Guidelines for Care 2009

R

Se recomienda aplicar fotocoagulación por oftalmoscopia indirecta preferentemente con láser diodo

- Aplicar 2 o 3 sesiones con intervalos de 1 mes
- Tumores situados en el ecuador o polo posterior
- Tumores menores de 2 mm de altura, menos de 4.5 mm en la base y menos de 2.5 mm de grosor, sin siembras vítreas
- Grupos A, B y C primario o recurrente
- Contraindicada en siembras vítreas, invasión coroidea o compromiso de la fovea, disco óptico o pars plana

c**[E. Shekelle]**

Rangel 2004

4.4.5.2 CRIOTERAPIA

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

E

La crioterapia es un método útil para el manejo de retinoblastomas pequeños ecuatoriales y periféricos de 3,5 mm de diámetro y 3,0 mm de espesor, sin evidencia de siembras vítreas. La destrucción del tumor suele lograrse con una o dos sesiones de crioterapia en intervalos de 1 mes

IV**[E. Shekelle]**

Shields-Meadows 2004

E

La crioterapia se utiliza en retinoblastomas pequeños ecuatoriales y periféricos (3 mm en basal diámetro y 2 mm de espesor), se puede repetir en 4-6 semanas hasta la regresión completa del tumor

IV**[E. Shekelle]**

Metha 2012



La terapia local con crioterapia se añade en función del estado de cada tumor después de cada ciclo de quimioterapia. La crioterapia se utilizó en pacientes con tumores con base de menos de 3 mm y un espesor inferior a 3 mm sin diseminación vítrea situado anterior al ecuador

III
[E. Shekelle]

Shin 2010



La crioterapia se utiliza para tratar tumores anteriores al ecuador de la retina o para aumentar el acceso de la quimioterapia al vítreo. Estudios en animales, indican que la crioterapia aplicada antes de la quimioterapia aumenta la penetración de medicamentos durante 48 horas después debido al proceso inflamatorio y la efusión que genera

Consensus
*National Retinoblastoma
Strategy Canadian
Guidelines for Care 2009*

III
[E. Shekelle]
Zhao 2011



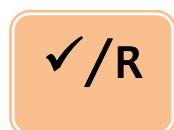
La crioterapia se usa para tratar tumores pequeños ecuatoriales o periféricos que no excedan de 3 mm de diámetro y 1,5 mm de espesor

IV
[E. Shekelle]
Meel 2012



Recomendamos crioterapia 24-72 horas antes de la aplicación de quimioterapia para incrementar la penetración de la droga en el ojo, particularmente en las siembras vítreas, pero no en presencia de desprendimiento de retina.

Consensus
*National Retinoblastoma
Strategy Canadian
Guidelines for Care 2009*



La experiencia en Hospitales de México muestra que la quimioterapia puede ser administrada en las primeras horas después de aplicado el tratamiento local, específicamente al ser egresado de la sala de recuperación de anestesia.

Punto de Buena Práctica



Recomendamos crioterapia para el tratamiento de Rb pequeños periféricos, primeramente en IIRC grupos A, B y C o para recurrencias después de otra terapia. Para Rb refractarios posteriores a través de incisión conjuntival

Consensus
*National Retinoblastoma
Strategy Canadian
Guidelines for Care 2009*



La crioterapia esta indicada en tumores

- Como tratamiento primario o en tumores recurrentes o residuales
- Ecuatoriales y periféricos
- Menores o iguales a 3.5mm de diámetro y 3mm de grosor, sin siembras

C
[E. Shekelle]
*Rangel 2004
Shields-Meadows 2004*

4.4.5.3 TERMOTERAPIA

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	Pacientes tratados con termoterapia transpupilar (TTT) midieron recurrencia, falla o necesidad de terapia de salvamento. Se requirió de 1.7 sesiones para considerar curación y 64% solo requirieron de 1 sesión. Siete requirieron terapia adicional (quimioterapia y RTE) El tratamiento local es utilizado en tumores pequeños como terapia efectiva, cuando la macula y el nervio óptico está libre y no hay siembras vítreas.	III [E.Shekelle] <i>Abramson/Scheffler 2004</i>
	La combinación de quimioterapia (VEC) y TTT. Reportó manejo eficiente en tumores <4mm. En tumores mayores la recurrencia fue inaceptablemente alta.	III [E.Shekelle] <i>Schueler 2003</i>
	La termoterapia es un método donde el objetivo es lograr una temperatura de 42-60 grados, que se utiliza para los tumores de 3 mm en dimensiones basales, localizados en el polo posterior o periferia y sin siembras vítreas. Tiene un efecto sinérgico con la quimioterapia	IV [E. Shekelle] <i>Meel 2012</i>
	Se recomienda aplicación de TTT en: • Tumores <1.5 diámetros de disco en la base pueden ser tratados con TTT sola, puede repetirse en las recurrencias con bajo poder y por corto tiempo. • Tumores de >1.5mm y <3-4mm puede combinarse con quimioterapia. Durante el tratamiento focal se debe considerar la expansión de la lesión que puede alcanzar los 2.74mm ±1.40. Para ofrecer seguridad a estructuras vitales como la fovea y el nervio óptico	C [E.Shekelle] <i>Abramson/ Scheffler 2004</i> <i>Lee 2004</i> <i>Schueler 2003</i> <i>Cernadas 2003</i>

4.4.5.4 QUIMIOTERAPIA SUBCONJUNTIVAL

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	Actualmente se realizan estudios en fase I para identificar la dosis máxima tolerada y la toxicidad limitante en dosis perioculares de topotecan en pacientes con recaída o resistentes con Rb intraocular que se enfrentan a inminente enucleación IV [E. Shekelle] <i>Chantada/Fandiño 2009</i>
	Múltiples estudios reportan el uso de quimioterapia periocular aplicado en pequeñas dosis, además colocar sistemas de depósito sin mostrar grandes beneficios, con complicaciones como celulitis orbitaria, alteraciones vasculares, madarosis y necrosis del nervio óptico. III [E. Shekelle] <i>Shah 2011</i> <i>Piña 2010</i> <i>Marr 2010</i> <i>Leng 2010</i> <i>Carcaboso 2010</i> <i>Schmack 2006</i>
	La administración de carboplatino en el espacio subconjuntival está bajo prueba en ensayos de fase I y II; para el Rb con siembras vítreas se utiliza junto con quimioterapia sistémica y terapias oftálmicas locales. IV [E. Shekelle] <i>Insituto Nacional de Cancer 2010</i>
	Se ha reportado neuropatía óptica en ojos tratados con inyección periocular de carboplatino. Ojos R-E grupos III y V-B, recibieron de 3-7 inyecciones perioculares con carboplatino antes de la enucleación.. Histopatología reveló áreas focales de necrosis, atrofia del nervio óptico y calcificación distrófica III [E. Shekelle] <i>Schmack 2006</i>
	La quimiorerapia subconjuntival se ha administrado en un intento por preservar la función del ojo afectado. Sin embargo su uso provoca efectos inflamatorios adversos por lo que no se recomienda C [E. Shekelle] <i>Schmack 2006</i> <i>Shah 2011</i> <i>Piña 2010 Marr 2010</i> <i>Leng 2010</i> <i>Carcaboso 2010</i> D [E. Shekelle] <i>Leal-Leal 2009</i>

4.4.5.5 QUIMIOTERAPIA LOCAL

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E	Se han realizado estudios con uso de topotecan intravítreo. Actualmente algunos reportes de uso intravítreo en animales muestran que pueden llegar a ser una alternativa sin embargo más estudios son necesarios para determinar sus efectos sobre el Rb	III [E. Shekelle] <i>Buitrago 2010</i> <i>Cacarboso 2007</i> <i>Pochop 2010</i>
E	Se presentaron los resultados después de la aplicación de carboplatino periocular mostrando resultados aceptables en solo 2 de 33 ojos además de diversas complicaciones	III [E. Shekelle] <i>Marr / Dunkel 2012</i>
E	Se están realizando intentos de aplicación intra-arterial con el afán de garantizar la llegada del medicamento al tumor así como reducir las concentraciones del fármaco	III [E. Shekelle] <i>Marr / Hung 2012</i>
R	La evidencia científica es insuficiente por lo que no se recomienda el uso de quimioterapia local	C [E. Shekelle] <i>Buitrago 2010</i> <i>Cacarboso 2007</i> <i>Pochop 2010</i>

4.4.5.6 RADIOTERAPIA EXTERNA

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E	La RTE es un método de tratamiento para Rb avanzados, particularmente con siembras vítreas difusas o subretinianas. Es el tratamiento de elección en tumores múltiples, tumores grandes cerca del nervio óptico y tumores en inmediata proximidad a la mácula.	III [E. Shekelle] <i>Rangel 2004</i> <i>Gündüz 2005</i>

E

La dosis de radiación de haz externo es 35-45 Gy en 4-5 semanas. El riesgo de segunda neoplasia es una preocupación importante que se ha documentado con dosis mucho más altas (50-100 Gy). También puede conducir a complicaciones tales como hipoplasia facial de orbital atrofía del hueso, cataratas y retinopatía.

III**[E. Shekelle]***Gündüz 2005***E**

En el caso de uso de radioterapia de intensidad modulada la dosis que recibe la órbita circundante es menor que con las técnicas de conformación y de fotones. Situación de relevancia cuando se considera el crecimiento del paciente y la lesión a tejido sanos como efectos adversos en pacientes en desarrollo. Las dosis se reducen en promedio al 50% de la considerada para radioterapia externa, reduciendo también la posibilidad de desarrollo de segunda neoplasia así como de alteraciones en el desarrollo óseo.

III**[E. Shekelle]***Krasin 2004***E**

Quimiorreducción ofrece un control retinoblastoma satisfactorio para los grupos RE I-IV, los ojos en el grupo V requieren radioterapia de haz externo en un 47% y la enucleación en el 53% a los 5 años

III**[E. Shekelle]**

*Shields, Honavar,
Meadows, Shields, Demirci,
Singh 2002*

E

La radioterapia de haz externo ha sido mayormente remplazada por quimiorreducción agresiva y la terapia de consolidación focal para la enfermedad intraocular. Pero, todavía sigue siendo útil en casos de tumores muy grandes o múltiples, inadecuado para otras modalidades de tratamiento focales y después de un fallo de otras técnicas.

IV**[E. Shekelle]***Meel 2012***R**

La decisión de utilizar RTE debe estar debidamente evaluada por los riesgos que su aplicación conlleva. Esta relacionada con segundos tumores malignos y en niños pequeños cursa además con complicaciones como hipoplasia facial entre otras. Aunque ofrece la posibilidad de conservar el globo e incluso la visión cuando es bien utilizada.

C**[E. Shekelle]**

*Shields, Honavar,
Meadows, Shields, Demirci,
Singh 2002
Krasin 2004
Rangel 2004
Gündüz 2005*

Así que es necesario determinar si el riesgo se justifica al utilizarla como tratamiento.

D**[E. Shekelle]***Meel 2012*

E

La preservación ocular con dosis menores a (36Gy) puede lograr conservar el globo ocular, reduciendo las complicaciones generadas por exposición a dosis mayores

III
[E. Shekelle]

Merchant 2002

E

Cuando el paciente con Rb bilateral no responden a quimioterapia y tratamiento focal, la RTE permite preservar 83,3% de los ojos. Un reciente estudio sobre la eficacia de la radioterapia externa como tratamiento de rescate después de la quimioterapia no primaria y el tratamiento focal en retinoblastoma bilateral, los autores encontraron que la RTE es eficaz en la preservación de los ojos con visión útil en el retinoblastoma bilateral después de la quimioterapia y los tratamientos no focales. Sesenta y seis por ciento de los tumores eran controlados por EBRT sola y no requiere más tratamiento y 52,6% tenían una agudeza visual de 6/9 o mejor en el ojo salvado

III
[E. Shekelle]

Chan 2009

E

En general las tasas de control local en el ojo radiado, definido como preservación del órgano, varían en diferentes series del 58% al 88%. La probabilidad de salvar un ojo tratado con RTE varía según el grupo de R-E: en el Grupo I-III la tasa de preservación es del 95%, pero en el grupo IV o V sólo el 50% son preservados

IV
[E. Shekelle]

Kim 2007

E

Factores clínicos predictivos de la necesidad de RTE :

- R-E (V vs I-IV) 5.59 IC 95% (1.12-27.89)
- Siembras vítreas 6.65 IC 95% (1.33-33.27)
- Tumor >5 mm 1.32 IC 95% (1.02-1.70)

III
[E. Shekelle]

*Shields, Honavar,
Meadows, Shields,
Demirci, Naduvilath 2002*

E

La preservación ocular de ojo en grupo R-E Vb tratados en forma exclusiva con RTE encontró que 49.2% no tuvieron crecimiento tumoral, 41.3% desarrollaron recurrencia y 12.7% desarrollaron nuevo tumor. El 52.4% desarrollaron complicaciones. La supervivencia fue de 81.4% a 1 año y 53.4% a 10 años. La probabilidad de un segundo cáncer fue de 29.7% a 10 años del diagnóstico. La supervivencia para el segundo cáncer fue de 93.6% a 5 años y 52.6% a 18 años

III
[E. Shekelle]

*Abramson/Beaverson
2004*

E

Un total de 32 ojos de 25 pacientes tratados con RTE y seguidos por 10 años mostraron conservación ocular de 75.4% y supervivencia de 92.3%, 9 ojos progresaron, 7 se enuclearon y 2 fueron salvados con terapia local, 13 de ellos conservaron AV mejor de 20/200, 11 de ellos tuvieron complicaciones y no hubo desarrollo de nuevas neoplasias por la RTE

III

[E. Shekelle]

*Choi 2010***E**

Un estudio comparo el uso de quimiorreducción para ojos con grupo E y ojo contralateral sano o en grupo A a D. En el otro grupo se ofreció quimiorreducción con radioterapia externa profiláctica en pacientes con ojo único en grupo E o ambos ojos en grupo E. La dosis de RTE profiláctica fue de 2600cGy. Este último esquema logro reducir las recurrencias. La quimiorreduccion sola logro salvar el ojo en 25%, cuando se agregó la RTE en dosis terapéutica ascendió a 50% y en el caso de quimiorreduccion con dosis profilácticas de RTE se alcanzó el 83% en 5 años

III

[E. Shekelle]

*Shields**/Ramasubramanian 2009***R**

En general las tasas de preservación, varían en las diferentes series. La probabilidad de salvar un ojo tratado con RTE varía según el grupo en el se encuentren en las diferentes clasificaciones diagnosticas y pronosticas, entre mas temprana sea la etapa en que se detecte mas posibilidades de vida y conservación de globo y visión habrá.

III

[E. Shekelle]

*Shields**/Ramasubramanian 2009**Choi 2010 / Chan 2009**Merchant 2002**Abramson/Beaverson
2004*

La Canadian Retinoblastoma Society y diversos autores coinciden en, recomendar que la radioterapia sea usada solo como terapia de salvamento para ojo después de que la quimioterapia y terapia focal hayan fallado en el control del tumor y que además presenten:

R

- Etapa IV y/o V de RE
- Tumor con siembras vítreas
- Grosor del tumor de >5 mm
- Tumor refractario
- Tumor grande
- Numerosos tumores
- Tumor en el nervio óptico y fóvea
- Persistencia de tumor
- Recurrencia de tumor
- Recurrencia orbitaria
- Enfermedad progresiva
- Durante o después de quimioterapia o enucleación

Consensus

*National Retinoblastoma
Strategy Canadian
Guidelines for Care 2009*

C

[E. Shekelle]

*Shields, Honavar,
Meadows, Shields, Demirci,
Singh 2002
Chan 2009
Barry 2012
Zage 2008
Rodriguez Galindo 2003*

E

Los pacientes en estadio 2 fueron enucleados por adelantado y los que tienen la etapa 3 se otorgo quimioterapia neoadyuvante seguida de enucleación. Ambos grupos recibieron quimioterapia adyuvante y radioterapia orbitaria después de la enucleación

III

[E. Shekelle]

Chantada /Gutter 2009

E

La radioterapia orbital esta indicada en pacientes con invasión en el corte del nervio óptico durante la enucleación

III

[E. Shekelle]

Cuenca 2009

E

Paciente en recaída ya enucleado deberá ser sometido a quimioterapia sistémica de moderada intensidad (VEC) o regímenes mas intensivos el control local es obligatorio con radioterapia orbitaria (40-45 Gy) administrado inmediatamente después de la enucleación o al final de la quimioterapia.

IV

[E. Shekelle]

Chantada 2012

E

Todos los ojo enucleados fueron estadio E. La radioterapia se utilizo en tumor residual, tumor nuevo, recurrencia y reactivación vítrea o subretiniana

III

[E. Shekelle]

Bonanomi 2009

E

Los pacientes con afectación post-laminar nervio óptico con tumor en la línea de sección (margen positivo) (etapa IIB2) recibieron quimioterapia adyuvante y externa orbital haz radioterapia (40-45 Gy).

En el manejo de la recaída con enfermedad sistémica se incluyó quimioterapia con radioterapia de haz externo logrando sobrevida de todos los pacientes.

III**[E. Shekelle]***Chantada/Dunkel 2004***E**

Se evaluaron retrospectivamente pacientes con estadio IIA2 (afectación orbitaria), IIB2 (afectación post-laminar del nervio óptico con propagación orbital), estadio III (enfermedad del SNC) y IV (metástasis hematógica).

Guías de radioterapia para ambos protocolos fueron los siguientes: Etapa IIB2: Orbital 45 Gy al quiasma óptico, estadio IIIa: radioterapia craneoespinal: 24 Gy en el cráneo y 18 Gy en la columna vertebral. Fase IIIB recibió 10 Gy a la masa, sin radioterapia espinal. Los pacientes con adenopatía preauricular recibieron radioterapia a los ganglios afectados (45 Gy).

III**[E. Shekelle]***Chantada/Fadiño 2003***E**

Incluyó radioterapia orbital dosis de 45 grays (Gy) en los pacientes con estadio IIA2 enfermedad; radioterapia orbital a una dosis de 45 Gy hasta el quiasma óptico de pacientes con estadio IIB2 enfermedad; y la radioterapia craneoespinal, que se compone de 24 Gy en el cráneo y 18 Gy a la columna vertebral, para pacientes con enfermedad en estadio IIIA. Los pacientes en estadio IIIB también recibieron un 10 Gy a la masa y ninguna radioterapia espinal. Los pacientes con preauricular adenopatía recibieron radioterapia a la afectada los ganglios linfáticos (45 Gy). Los pacientes de 1 año, fueron programados para no recibir radioterapia espinal o del SNC

IV**[E. Shekelle]***Chantada 2003***R**

Algunos autores reportan que también es utilizada como terapia adyuvante, por lo que siempre será importante realizar la aplicación de radioterapia mediante técnicas que limitan el daño a tejidos sanos, permitiendo mejor calidad de vida y reducción de complicaciones

La radioterapia de haz externo sigue siendo una opción de manejo en casos seleccionados por lo que se recomienda realizar un análisis individual de cada caso y aplicarla siempre que sea conveniente

C**[E. Shekelle]***Chantada/Fadiño 2003**Chantada /Gutter 2009**Cuenca 2009**Bonanomi 2009***D****[E. Shekelle]***Chantada 2003**Chantada 2012*

4.5 VIGILANCIA Y SEGUIMIENTO

4.5.1 FACTORES DE RIESGO PARA METÁSTASIS

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	Sobrevivientes de Rb hereditario tienen mayor riesgo que la población general de presentar una segunda neoplasia, que se incrementa en forma importante con la edad (25-44). Entre ellos están cáncer epitelial, osteosarcoma, leucemias, melanoma, SNC, pulmón, vejiga, intestino delgado entre otros. IIb [E. Shekelle] <i>Fletcher 2004</i> <i>Marees 2008</i> <i>Acquaviva 2006</i> <i>Yu 2009</i> <i>Meadows 2009</i>
	Los sobrevivientes de Rb tienen alto riesgo de segundas neoplasias por lo que deben participar en programas de detección temprana para el cáncer en la edad adulta B [E. Shekelle] <i>Yu 2009</i> <i>Fletcher 2002</i> <i>Acquaviva 2006</i>
	Los pacientes con historia de Rb deben examinarse anualmente para la detección de segundas neoplasias IV [E. Shekelle] <i>Melamud 2006</i>
	Estudios han reportado alta incidencia de segundas y terceras neoplasias en sobrevivientes de Rb bilateral con mutación de la línea germinal RB1. Se reportan segundas neoplasias 30 años después del diagnóstico del Rb en un 30% y un 22% de terceras neoplasias 10 años después del Rb III [E. Shekelle] <i>Kleinerman 2007</i>
	Un estudio evaluó los factores pronósticos para supervivencia encontrando • Tumor bilateral fue de 1.98 OR • Enucleación 0.67 OR • Presentación tardía 18 meses OR 2.14 • Retraso en el tratamiento 6 meses OR 3.84 • Invasión a nervio óptico OR 10.03 III [E. Shekelle] <i>Yang 2008</i>
	Resultados de un estudio muestran que el grupo V de la IICR requieren de radioterapia externa y enucleación, además del manejo con quimioterapia III [E. Shekelle] <i>Shields, Honavar, Meadows, Shields, Demirci, Singh 2002</i>

E

En pacientes con retinoblastoma con RB1, la radioterapia aumenta el riesgo de desarrollar tumores secundarios. Se trataron con carboplatino y 76 meses después se encontraban libres de enfermedad. La supervivencia fue de 93.3% a los 5 años.

IIb
[E. Shekelle]

Dunkel 2007

E

El seguimiento de pacientes con Rb posterior a 6 ciclos de quimiorreducción (CEV) mas terapia focal, encontró que tienen 24% de probabilidad de desarrollar un nuevo tumor en el 1er año de seguimiento y 24% en los próximos 5 años

III
[E. Shekelle]

Shields 2003

E

Las estimaciones para reaparición a los 5 años de seguimiento fue de:

- 45% en tratamiento solo de quimioterapia,
- 18% para la combinación quimioterapia+ terapia local
- 22% para el grupo en general

III
[E. Shekelle]

Shields/ Mashayekhi 2004

R

Se recomienda, examen de fondo de ojo bajo dilatación pupilar cada 6 meses hasta los 9 años y anualmente hasta los 15 años y cada 2 a 3 años después de esta edad. En México los protocolos técnicos de cáncer en niños, recomiendan que la evaluación oftalmológica sea con fondo de ojo bajo anestesia y dilatación pupilar con identificación:

Consensus

National Retinoblastoma Strategy

Canadian Guidelines for Care 2009

Leal-Leal 2010

- En el primer año cada 2 meses
- Del segundo al cuarto año cada 3 meses
- Durante el quinto año cada 6 meses
- Del sexto año en adelante una vez al año

R

En la guía canadiense se recomienda vigilar a los sobrevivientes de Rb tratados con quimioterapia o RTE cada 3 a 6 meses por 5 años después de finalizar la quimioterapia, y cada 1 a 2 años hasta los 18 años y seguir a lo largo de la vida cada 2 años en oncología de adultos. En México los protocolos técnicos de cáncer en niños, recomiendan vigilancia por el oncólogo pediatra cada dos meses durante el primer año, cada 3, durante el segundo año, cada 4, durante el tercer año y después cada 6 meses. La vigilancia deberá incluir exploración orbitaria del ojo enucleado y/o radiado en cada visita.

Consensus

National Retinoblastoma Strategy

Canadian Guidelines for Care 2009

Leal-Leal 2010

R

Se recomienda que las personas con mutación RB-1 o sobrevivientes de Rb sin mutación que fueron tratados con quimioterapia y radioterapia externa sean vistos en oncología anualmente hasta los 18 años de edad, con seguimiento cada 2 años en la edad adulta.

Consensus
National Retinoblastoma Strategy
Canadian Guidelines for Care 2009

✓/R

El seguimiento dentro del Instituto Mexicano del Seguro Social establece vigilancia oncológica los primeros 5 años después de concluido el tratamiento es por el oncólogo pediatra y posteriormente por el medico pediatra hasta los 16 años de edad

Buena práctica clínica

4.5.2 SEGUIMIENTO PARA DETECTAR ACTIVIDAD TUMORAL

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

E

El seguimiento se realizó con 2 aspirados y 2 biopsias de médula ósea además de TC, LCR, centellografía, tele de tórax y ultrasonido abdominal en pacientes con alto riesgo de invasión a esclera, orbita, postlaminar de nervio óptico y enfermedad metastásica. Permitiendo localizar a 12 de 272 pacientes con enfermedad extraocular.

III
[E. Shekelle]
Chantada 2006

E

El estudio mediante punción lumbar, aspirado de médula ósea y gammagrafía ósea se utilizan para descartar metástasis a distancia

IV
[E. Shekelle]
Martin 2010

E

Seguimiento postquirúrgico

- Estudio histopatológico y establecer limites del tumor
- Examen oftalmológico bajo anestesia
- TAC
- IRM cabeza y orbitas
- Punción lumbar
- Aspirado de médula ósea
- Cetellografía ósea en pacientes sintomáticos

III
[E. Shekelle]
Chantada / Fandiño 2004
Chantada / Dunkel 2004

E

Fondo de ojo, bajo anestesia general hasta la edad de cuatro o cinco años, se debe realizar cada mes durante el primer año después del final del tratamiento. El intervalo entre los exámenes y luego se puede aumentar gradualmente a un examen cada tres meses, incluso en caso de retinoblastoma unilateral (por el riesgo de afectación bilateral tarde). El objetivo es detectar nuevos tumores y complicaciones oculares relacionadas con el tratamiento. Resonancia magnética y ultrasonidos son necesarios en caso de hemorragia vítrea debido a la ruptura de las adherencias vitreorretinales o cataratas, con el fin de detectar la progresión del tumor antes de realizar cirugía de estas complicaciones. Evaluación de la cavidad orbital después de la enucleación también debe ser realizada

IV**[E. Shekelle]***Aerts 2006*

El seguimiento oftalmológico

R

Se recomienda que tras la finalización del tratamiento, para niños en riesgo de desarrollar nuevos tumores se continúe con revisión cada 3 semanas o más, con movimiento en los intervalos de acuerdo a la reducción de actividad tumoral, hasta que el riesgo de nuevos tumores y recidivas sean bajos, y el niño es capaz de cooperar en la revisión (alrededor de 3 años de edad). La frecuencia de exámenes será mayor cuando el niño tiene una mutación línea germinal RB1 probada.

Los niños que no tienen la mutación no requiere vigilancia tan frecuente

Level 2

*National Retinoblastoma
Strategy Canadian
Guidelines for Care 2009*

En menores de 3 años la exploración bajo anestesia en menores de 3 años o en niños mayores si tuvieron tumor anterior.

R

Se recomienda que todos los sobrevivientes de retinoblastoma reciban seguimiento permanente individualizado, vigilancia y asesoramiento por parte del equipo multidisciplinario a cargo

Consensus

*National Retinoblastoma
Strategy Canadian
Guidelines for Care 2009*

R	Visitas para revisión del ojo Cuando el niño se deja revisar cada 6 meses hasta los 9 años. La exploración consiste en agudeza visual, fondo de ojo bajo midriasis medicamentosa, refracción y alineación de los ojos De los 9 a los 15 años la revisión es anual Después de los 15 años la visita es cada 2-3 años por el resto de la vida.	Consensus <i>National Retinoblastoma Strategy Canadian Guidelines for Care 2009</i>
R	Se recomienda que los pacientes tratados con quimioterapia o radioterapia tengan seguimiento oncológico con intervalos de 3 a 6 meses hasta cumplir 5 años después de la quimioterapia y cada 1 a 2 años hasta la edad de 18 años y el resto de la vida cada 2 años.	Consensus <i>National Retinoblastoma Strategy Canadian Guidelines for Care 2009</i>
R	Se recomienda que durante el seguimiento oncológico se remplace la tomografía computada por resonancia magnética siempre que sea posible por el riesgo de desarrollar segundas neoplasias	Level 2 <i>National Retinoblastoma Strategy Canadian Guidelines for Care 2009</i>
R	En pacientes con evidencia de riesgo de retinoblastoma extraocular se recomienda realizar aspirado de medula ósea y punción lumbar cada 3 meses por 3 años después de la última quimioterapia	Level 2 <i>National Retinoblastoma Strategy Canadian Guidelines for Care 2009</i>
R	En pacientes con examen histopatológico de pacientes enucleados que tiene riesgo de metástasis en SNC sean monitoreados durante 5 años con aspirado de medula ósea y RM de cabeza, orbitas y cuerpo entero si es posible	Consensus <i>National Retinoblastoma Strategy Canadian Guidelines for Care 2009</i>
R	Todos los pacientes con alto riesgo para metástasis sistémicas o de SNC deben tener evaluación cada 3 a 8 meses con punción lumbar por 5 años y seguimiento adicional en pacientes con riesgo extremadamente alto con aspirado de medula ósea de la espina iliaca posterior, IRM de cabeza y orbitas y de todo el cuerpo	Consensus <i>National Retinoblastoma Strategy Canadian Guidelines for Care 2009</i>

R

No se recomienda seguimiento en pacientes con retinoblastoma unilateral y exámenes de sangre negativos para RB1 que fueron tratados solo con enucleación

Consensus

*National Retinoblastoma
Strategy Canadian
Guidelines for Care 2009*

R**Seguimiento oncológico**

- Niños que recibieron quimioterapia a intervalos de 3-6 meses hasta alcanzar sobrevida de 5 años
- El seguimiento a largo tiempo es cada 1 a 2 años hasta los 18 años de edad.
- Cada visita oncológica debe incluir historia clínica, peso talla y signos vitales, examen físico, cuenta sanguínea incluyendo diferencial y plaquetas.

D**[E. Shekelle]**

*National Retinoblastoma
Strategy Canadian
Guidelines for Care 2009*

El monitoreo específico depende de las drogas que haya recibido durante la quimioterapia

Carboplatino

- Audición debe ser examinado 3 meses después de la finalización de la quimioterapia, después cada 1-5 años como clínicamente apropiado.
- Nefrotoxicidad: BUN (nitrógeno ureico en sangre) Creatinina y Electrolitos 3 meses después de terminar la quimioterapia y después anualmente.
- Rango de filtración glomerular depuración de creatinina en orina de 24 horas después de terminar la quimioterapia y cada 5 años.
- Monitoreo anual de la TA

R**D****[E. Shekelle]**

*National Retinoblastoma
Strategy Canadian
Guidelines for Care 2009*

Etoposido

- Cuenta sanguínea completa cada año por 10 años

Vincristina

- Historia clínica y examen rutinario por persistencia de neuropatía periférica

R

Durante las visitas de seguimiento con el oncólogo-pediatra pueden detectarse datos de actividad tumoral como son nódulos linfáticos preauriculares que hacen sospechar de invasión, en estos casos esta recomendado realizar

- Punción lumbar
- Aspirado y biopsia de médula ósea

En caso de pacientes que acuden con dolor óseo se recomienda la serie ósea metastásica, que en caso de evidencia de lesión puede ser apoyada por centellografía ósea

C**[E. Shekelle]***Chantada 2012**Bakhshi 2011***R**

En pacientes tratados que son clasificados en etapa 4 de enfermedad metastásica o bien aquellos con dolor óseo se recomienda la serie ósea metastásica, que en caso de evidencia de lesión puede ser apoyada por centellografía ósea

C**[E. Shekelle]***Chantada 2012**Chantada 2006***R**

Diversos autores coinciden en que los estudios de extensión para la detección de recaída son:

- Punción lumbar
- Aspirado y biopsia de médula ósea
- USG abdominal
- Serie ósea metastásica

Level 2 National

*Retinoblastoma Strategy
Canadian Guidelines for
Care 2009*

C**[E. Shekelle]***Chantada/Fandiño 2004**Chantada/Dunkel 2004**Arroyo 2006**Chantada 2006**Chantada/Gutter 2009**Galluzzi 2009***D****[E. Shekelle]***Martin 2010**Dimaras/Rushlow 2010***R**

Estos estudios se utilizan para descartar metástasis a distancia, pero las metástasis son tardías y raras en el momento del diagnóstico, por ello, estas pruebas no están indicadas de inicio

D**[E. Shekelle]***Martin 2010*



El riesgo relativo de las metástasis de acuerdo con grado de extensión

- Extensión a coroides OR 3.50
- Nervio óptico con borde quirúrgico con tumor OR 6.25
- Coroides y nervio óptico con borde libre OR 3.75
- Coroides y nervio óptico con borde con tumor OR 5.62

III
[E. Shekelle]

Alvarado 2009
Finger 2002
Marback 2003
Cuenca 2009



Tumores con necrosis de más del 95% de las células se asoció con extensión extraocular, invasión coroidea y de nervio óptico considerando al final como factor pronóstico de alto riesgo para el desarrollo de metástasis

III
[E. Shekelle]

Chong 2006



Pacientes con metástasis a hueso y médula ósea después de la enucleación, fueron tratados con quimioterapia EC alternando con ciclofosfamida, doxorubicina y carboplatino o cisplatino. Trasplante de células hematopoyéticas autólogas, radioterapia a hueso

III
[E. Shekelle]

Rodriguez-Galindo 2003
Stannard 2002



Si el Rb se extiende al interior de la orbita, al final del corte del nervio óptico, quiasma o cerebro o medula ósea recomendamos quimioterapia adyuvante, radioterapia, seguido por trasplante de células madre hematopoyéticas

Nivel 2

National Retinoblastoma Strategy
Canadian Guidelines for Care 2009



Si el Rb involucra las meninges o la medula espinal recomendamos tratamiento paliativo

Consensus

National Retinoblastoma Strategy
Canadian Guidelines for Care 2009



La enfermedad metastásica exceptuando la afección a ganglios, como único sitio de metástasis, es incurable a reserva de ser tratada con megadosis de quimioterapia y rescate con células madre

D
[E. Shekelle]

Leal-Leal 2009

R

En el Rb extraocular el tratamiento incluye pero no se limita a RTE de la orbita, recurrencia orbitaria post enucleación, quimioterapia sistémica, células madre/ trasplante de medula ósea con buena respuesta después de la quimioterapia sistémica e intratecal para enfermedad meníngea o de SNC.

Nivel 2
National Retinoblastoma Strategy
Canadian Guidelines for Care 2009
C
[E.Shekelle]
Cuenca

R

No se recomendamos la excentración orbitaria para el Rb

Nivel 2
National Retinoblastoma Strategy
Canadian Guidelines for Care 2009

R

Cuando se detecten células tumorales en el LCR recomendamos quimioterapia adyuvante, trasplante de células madre e intratecal por un periodo de 3 años

Consensus
National Retinoblastoma Strategy
Canadian Guidelines for Care 2009

4.6 CRITERIOS DE REFERENCIA

4.6.1 TÉCNICO-MÉDICOS

4.6.1.1 REFERENCIA AL SEGUNDO NIVEL DE ATENCIÓN

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

R

Que cualquier examen genético que reporte delección o reordenamiento del cromosoma 13q14 en niño o adulto sea enviado a valoración urgente por un oftalmólogo. Habitualmente estos estudios son solicitados por pediatras o genetistas y ellos mismos enviaran para valoración de fondo de ojo.

Level 2
National Retinoblastoma Strategy
Canadian Guidelines for Care 2009

R

El médico de primer nivel deberá remitir de forma urgente al pediatra u oftalmólogo a un niño cuyos padres han señalado leucocoria o sospecha de estrabismo o algún síntoma ocular igualmente inquietante (ojo rojo, mala visión, dolor y pupila dilatada), aunque no sea posible detectarlo durante su primera exploración.

El paciente deberá ser enviado a segundo nivel para someterse a examen oftalmológico con dilatación pupilar incluyendo reflejo rojo en las primeras 72 horas

El paciente en el que se confirme el diagnóstico deberá ser enviado en forma urgente al tercer nivel de atención

Grado C

Cancer in children and young people 2009

C

[E. Shekelle]

Referral guidelines for suspected cancer in adults and children 2005

Consensus

National Retinoblastoma Strategy

Canadian Guidelines for Care 2009

C 4

Melamud 2006

R

Recomendamos examen prenatal invasivo y consejo prenatal temprano, discusión de ventajas y desventajas para apoyar las decisiones de la familia

Level 2

National Retinoblastoma Strategy Canadian Guidelines for Care 2009

R

Todos los niños con historia familiar de Rb deben ser revisados poco después del nacimiento y, a continuación, a intervalos programados. Quienes hayan sido portadores de Rb deberán ser examinados anualmente en busca de segundas neoplasias

C

Melamud 2006

R

Se recomienda que todos los pacientes desde el nacimiento y hasta los 5 años de edad tengan exploración que contenga: (Ver anexo)

- Historia clínica oftalmológica
- Medición de Agudeza visual
- Inspección externa de ojo y párpados
- Evaluación de movimientos oculares
- Examen pupilar
- Examen de reflejo rojo

D

[E. Shekelle]

Committee on Practice and Ambulatory Medicine, Section on Ophthalmology. American Association of Certified Orthoptists; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Academy of Ophthalmology 2003

5. ANEXOS

5.1 PROTOCOLO DE BÚSQUEDA

La búsqueda sistemática de información se enfocó a documentos obtenidos acerca de la temática **Diagnóstico y Manejo de Retinoblastoma**. La búsqueda se realizó en PubMed y en el listado de sitios Web para la búsqueda de Guías de Práctica Clínica.

Criterios de inclusión:

- Documentos escritos en **idioma ingles y español**
- Documentos publicados los últimos **10 años**
- Documentos enfocados **diagnóstico y tratamiento de retinoblastoma**

Criterios de exclusión:

- Documentos escritos en otro idioma que no sea español o inglés.

Estrategia de búsqueda

Primera Etapa

Esta primera etapa consistió en buscar documentos relacionados al tema **Diagnóstico y Manejo de Retinoblastoma** en PubMed. Las búsquedas se limitaron a humanos, documentos publicados durante los últimos 10 años, en idioma inglés o español, del tipo de documento de Guías de Práctica Clínica y se utilizaron términos validados del MeSh. Se utilizó el(los) término(s) **Retinoblastoma**. Esta etapa de la estrategia de búsqueda dio **1026** resultados, de los cuales se utilizaron **79** documentos en la elaboración de la guía.

Búsqueda	Resultado
("Retinoblastoma/diagnosis"[Mesh] OR "Retinoblastoma/drug therapy"[Mesh] OR "Retinoblastoma/epidemiology"[Mesh] OR "Retinoblastoma/prevention and control"[Mesh] OR "Retinoblastoma/radiotherapy"[Mesh] OR "Retinoblastoma/surgery"[Mesh]) AND ("2002/11/03"[PDat] : "2012/10/30"[PDat] AND (English[lang] OR Spanish[lang]))	1026/79
("reflex"[MeSH Terms] OR "reflex"[All Fields]) AND ("physical examination"[MeSH Terms] OR ("physical"[All Fields] AND "examination"[All Fields]) OR "physical examination"[All Fields] OR "examination"[All Fields])) AND ("2002/11/04"[PDat] : "2012/10/31"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang])) AND "infant"[MeSH Terms]	12/3

Algoritmo de búsqueda:

1. "Retinoblastoma"[Mesh]
2. Diagnosis [Subheading]
3. Drug therapy [subheading]
4. Epidemiology [subheading]
5. Prevention and control [subheading]
6. Radiotherapy [subheading]
7. Surgery [subheading]
8. 1 AND (#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)
9. English [lang]
10. Spanish [lang]
11. #9 OR #10
12. ("2002/11/03"[PDat] : "2012/10/30"[PDat]
13. #1 AND ((#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7) AND (#9 OR #10) AND #12 AND (#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)

Algoritmo de búsqueda:

1. "Reflex"[MeSH Terms]
2. "physical examination"[MeSH Terms]
3. #1 AND #2
4. English [lang]
5. Spanish [lang]
6. #5 OR #6
7. "humans"[MeSH Terms]
8. ("2002/11/04"[PDat] : "2012/10/31"[PDat]
9. (#1 AND #2) AND (#4 OR #5) AND # 7 ("2003/10/02"[PDat] : "2012/09/28"[PDat])

Segunda Etapa

En esta etapa se realizó la búsqueda en sitios Web en los que se buscaron Guías de Práctica Clínica con los siguientes términos: Diagnóstico y Manejo del Retinoblastoma. A continuación se presenta una tabla que muestra los sitios Web de los que se obtuvieron los documentos que se utilizaron en la elaboración de la guía.

Sitios Web	# de resultados obtenidos	# de documentos utilizados
National Guidelines Clearinghouse (NGC)	5	Cancer in children and young people. In: Suspected cancer in primary care: guidelines for investigation, referral and reducing ethnic disparities. 2009
The Royal College of Ophthalmologists	1	Winter 2006 - Retinoblastoma(Focus Articles)
Tripdatabase	25	National retinoblastoma strategy Canadian guidelines for care Systematic review of effectiveness of different treatments for childhood retinoblastoma Health Technology Assessment (HTA) Database. Transpupillary thermotherapy Health Technology Assessment (HTA) Database. Cancer in children and young people. In: Suspected cancer in primary care: guidelines for investigation, referral and reducing ethnic disparities
American Academy of Ophthalmology	1	Gündüz K, Shields CL. Retinoblastoma Update. American Academy of Ophthalmology. Focal Points 2005;35(7)
American Academy of Pediatrics	2	Eye examination in infants, children, and young adults by pediatricians. Red Reflex Examination in Neonates, Infants, and Children
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	1	CG27 Referral for suspected cancer: NICE guideline
La Biblioteca Cochrane Plus	13	McDaid C, Hartley S, Bagnall A-M, Ritchie G, Light K, Riemsma R. Systematic review of effectiveness of different treatments for childhood retinoblastoma. Health Technology Assessment 2005; 9(48): 1-162 Lumbroso-Le Rouic L, Aerts I, Lévy-Gabriel C, Dendale R, Sastre X, Esteve M, Asselain B, Bours D, Doz F, Desjardins. Conservative treatments of intraocular retinoblastoma. 2008 Aug. Ophthalmology
IMBIOMED	31	Alvarado Castillo Beatriz, Campos Campos Laura Elena, Villavicencio Torres Astrid. Características clínicas y metastásicas en retinoblastoma Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2009; 47(2) : 151-156 Arroyo Yllanes María Estela, Pérez Pérez José Fernando, González Huerta Luz María, Cuevas Covarrubias Sergio Alberto. Retinoblastoma en gemelas monocigotas resultado de un evento postcigótico. Rev Mex Oftalmol 2006; 80(1) : 41-43 Pérez Pérez José Fernando, Arroyo Yllanes María Estela, Ayon Cárdenas Ana, Acevedo González Pedro Julio. Características clínicas y tratamiento del retinoblastoma Rev Mex Oftalmol 2007; 81(1) : 21-24 Rangel Charqueño Martha Giselda, Ordaz Favila Juan Carlos, Juárez Echenique Juan Carlos. Salvamento ocular en retinoblastoma. Rev Mex Oftalmol 2004; 78(3) : 111-117
Total	79	16

En los siguientes sitios Web no se obtuvieron resultados: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Institute for Clinical Systems Improvement, Singapore Ministry of Health, Agency for Healthcare Research and Qual.

5.2 SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Criterios para Gradar la Evidencia

El concepto de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) fue desarrollado por un grupo de internistas y epidemiólogos clínicos, liderados por Gordon Guyatt, de la Escuela de Medicina de la Universidad McMaster de Canadá. En palabras de David Sackett, *“la MBE es la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes individuales”* (Evidence-Based Medicine Working Group 1992, Sackett DL et al, 1996).

En esencia, la MBE pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, siendo su objetivo disponer de la mejor información científica disponible -la evidencia- para aplicarla a la práctica clínica (Guerra Romero L, 1996).

La fase de presentación de la evidencia consiste en la organización de la información disponible según criterios relacionados con las características cualitativas, diseño y tipo de resultados de los estudios disponibles. La clasificación de la evidencia permite emitir recomendaciones sobre la inclusión o no de una intervención dentro de la GPC (Jovell AJ et al, 2006) .

Existen diferentes formas de gradar la evidencia (Harbour R 2001) en función del rigor científico del diseño de los estudios pueden construirse escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales pueden establecerse recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria (Guyatt GH et al, 1993). Aunque hay diferentes escalas de gradación de la calidad de la evidencia científica, todas ellas son muy similares entre sí.

A continuación se presentan las escalas de evidencia de cada una de las GPC utilizadas como referencia para la adopción y adaptación de las recomendaciones

La Escala Modificada de Shekelle y Colaboradores

Clasifica la evidencia en niveles (categorías) e indica el origen de las recomendaciones emitidas por medio del grado de fuerza. Para establecer la categoría de la evidencia utiliza números romanos de I a IV y las letras a y b (minúsculas). En la fuerza de recomendación letras mayúsculas de la A a la D.

Categoría de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Ia. Evidencia para meta-análisis de los estudios clínicos aleatorios	A. Directamente basada en evidencia categoría I
Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorio	
IIa. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad	B. Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I
IIb. Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte	
III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	C. Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías I o II
IV. Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	D. Directamente basadas en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías II, III

Modificado de: Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. BMJ 1999; 3:18:593-59

Academy American of Ophthalmology

Recomendación	Evidencia
A	La más importante
B	Moderadamente importante
C	Relevante pero no criticable
✓	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor

El panel también evaluado cada una de las recomendaciones sobre la fortaleza de las pruebas en la literatura disponible para apoyar la recomendación hecha. La "fuerza de puntuaciones de las pruebas" también se divide en tres niveles

Recomendación	Evidencia
I	Nivel I se incluyen la evidencia obtenida de al menos un ensayo clínico controlado, aleatorio, bien diseñado, correctamente realizado. Se podría incluir meta-análisis de ensayos controlados aleatorios.
II	Nivel II incluye la evidencia obtenida a partir de los siguientes: • Ensayos controlados, bien diseñados no aleatorios • Estudios analíticos, casos y controles y de cohorte bien diseñados • Múltiples series temporales con o sin la intervención
III	Nivel III incluye la evidencia obtenida a partir de uno de los siguientes: • Estudios descriptivos de • casos clínicos Informes de los • Comités de expertos y organizaciones
✓	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor

NATIONAL RETINOBLASTOMA STRATEGY CANADIAN GUIDELINES FOR CARE

Nivel de evidencia	Criterio
1	Ensayos controlados aleatorios o meta-análisis sin limitaciones importantes
2	ECA (o meta-análisis) con importantes limitaciones. Los estudios de observación (ECA no aleatorios o estudios de cohortes), con evidencia abrumadora
3	Otros estudios observacionales (estudios de cohorte prospectivos, estudios caso-control, series de casos)
Consensus	Datos inadecuados o no en la población de interés. Evidencia anecdótica o experiencia clínica. Comité de expertos 100% de acuerdo

Canadian Retinoblastoma Society. National Retinoblastoma Strategy Canadian Guidelines for Care: Stratégie thérapeutique du rétinoblastome guide clinique canadien. Can J Ophthalmol. 2009;44 Suppl 2:S1-88.

SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE RECOMENDACIÓN UTILIZADO POR MELAMUD 2006

Fuerza de la recomendación	Bases para la recomendación
A	Evidencia consistente de buena calidad, orientada al paciente
B	Evidencia inconsistente o limitada calidad, orientada al paciente
C	Consenso, evidencia orientada a la enfermedad, práctica usual, opinión de experto o serie de casos de estudios de diagnóstico, tratamiento, prevención o detección.

Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, et al. Strength of Recommendation Taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. Am Fam Physician 2004;69:549-57. For information about the SORT evidence rating system, see page 956 or <http://www.aafp.org/afpsort.xml>.

INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER

Solidez del diseño del estudio

Se describen a continuación los diversos tipos de diseño de estudio en orden descendente de solidez:

1. Ensayos clínicos controlados aleatorios.
 1. Doble ciego.
 2. Provisión de tratamiento no ciego.
2. Ensayos clínicos controlados no aleatorios.
3. Series de casos.
 1. Series consecutivas basadas en la población.
 2. Casos consecutivos (no basados en la población).
 3. Casos no consecutivos.

<http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/grados-de-comprobacion/HealthProfessional/page2>

Fortaleza de los criterios de valoración

1. Mortalidad total (o supervivencia general a partir de un punto definido en el tiempo).
2. Mortalidad por causa específica (o mortalidad por causa específica a partir de un punto definido en el tiempo).
3. Evaluación cuidadosa de la calidad de vida.
4. Sustitutos indirectos.
 1. Supervivencia sin complicaciones.
 2. Supervivencia sin enfermedad.
 3. Supervivencia sin evolución de la enfermedad.
 4. Tasa de respuesta tumoral.

<http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/grados-de-comprobacion/HealthProfessional/page3>

Cancer in children and young people. In: Suspected cancer in primary care: guidelines for investigation, referral and reducing ethnic disparities

Grados de las recomendaciones

Descripción	Grado
La recomendación está apoyada por la evidencia buena (basado en una serie de estudios que son válidos, coherente, aplicable y clínicamente relevante)	A
La recomendación está apoyada por evidencia razonable (basado en estudios que son válidos, pero hay algunas preocupaciones acerca de la relevancia de volumen, consistencia y aplicabilidad clínica de las pruebas que puedan causar un cierto grado de incertidumbre, pero no es probable que sea revocada por otras pruebas)	B
La recomendación se basa en la opinión de expertos internacionales	C

Cancer in children and young people. In: New Zealand Guidelines Group. Suspected cancer in primary care: guidelines for investigation, referral and reducing ethnic disparities. Wellington (NZ): New Zealand Guidelines Group (NZGG); 2009. p. 129-42.

5.3 CLASIFICACIÓN O ESCALAS DE LA ENFERMEDAD

ANEXO 5.3.1. RASTREO DE ALTERACIONES VISUALES-OCULARES A REALIZAR POR PERSONAL DE ATENCIÓN PRIMARIA EN TODAS LAS CONSULTAS DEL PACIENTE PEDIÁTRICO

Edad de rastreo	Método de rastreo	Criterio de derivación a oftalmología	Probables anomalías
Recién nacido a 3 meses	Inspección del globo ocular	Anomalía estructuras	Opacidad corneal Glaucoma congénito Catarata
	Reflejo Rojo	Anomalía estructural o asimétrico	Opacidad corneal Catarata Retinoblastoma
6 meses a 1 año	Reflejo Corneal luminoso	Asimétrico	Estrabismo
	Prueba de oclusión (Cover test)	Movimientos oculares de refijación	Estrabismo
	Fijación y seguimiento	No fija y/o no sigue	Agudeza visual reducida Nistagmo
3 a 5 años	Agudeza visual monocular	4/10 o menos, o 2 líneas de diferencia entre ambos ojos	Agudeza visual reducida

A cada uno de los controles, se le agregan las maniobras de las etapas anteriores. Guía de Práctica Clínica. Rastreo de ambliopía en niños... EVIDENCIA - Actualización en la Práctica Ambulatoria. Asociación Americana de Oftalmología Pediátrica y Estrabismo, la Academia Americana de Oftalmología, la Academia Americana de Pediatría, la Academia Americana de Médicos de Familia y la Asociación Americana de Optometristas Certificados

ANEXO 5.3.2. FORMA CORRECTA DE REALIZAR PRUEBA DE BRUCKNER: REFLEJO ROJO

1. En una habitación oscura (para maximizar la dilatación pupilar), se centra un oftalmoscopio directo en cada una de las pupilas de forma individual, a 50 cm de distancia del ojo. El reflejo rojo se obtiene en cada una de las pupilas observadas. Es útil ajustar 4 dioptrías para obtener una imagen nítida del reflejo rojo.

2. Después de cada ojo ha sido evaluado por separado, los ojos se ven juntos, se centra la luz del oftalmoscopio (Bruckner de prueba) a una distancia de 1 m. Cualquier asimetría en color, brillo o tamaño de la pupila justifica una referencia. Un reflejo blanco es un signo ominoso que exige un envío urgente a un oftalmólogo para descartar Rb. (Cabe señalar que si el niño es observado a 15 grados nasal de la trayectoria del observador espectador, la cabeza del nervio óptico puede causar leucocoria, dando como resultado un falso positivo reflejo rojo)

3. El examen con oftalmoscópico directo bajo dilatación pupilar puede mejorar la capacidad de detectar en forma temprana Rb. Una gota de ciclopentolato al 0,5% y una gota de fenilefrina al 2,5% en ambos ojos, colocada 20-40 minutos antes de la prueba del reflejo rojo debe proporcionar una adecuada dilatación de la pupila en niños con diámetros pupilares pequeños

Consensus National Retinoblastoma Strategy Canadian Guidelines for Care 2009

ANEXO 5.3.3. GENÉTICA DEL RETINOBLASTOMA (CON UNA PENETRANCIA DEL 80%)

Riesgo de la descendencia para desarrollar Rb con historia familiar negativa		
Si el paciente presenta retinoblastoma	Unilateral	Bilateral
Las posibilidades de tener hijos con Rb de los siguientes miembros de la familia son:		
Padre o madre del niño afectado	1%	6%
Niño afectado	8%	40%
Hermanos normales de niño afectado	1%	<1%
Riesgo de la descendencia para desarrollar Rb con historia familiar positivo		
Si el paciente presenta retinoblastoma	Unilateral	Bilateral
Las posibilidades de tener hijos con Rb de los siguientes miembros de la familia son:		
Padre o madre del niño afectado	40%	40%
Niño afectado	40%	40%
Hermanos normales del niño afectado	7%	7%

Martín N, Coll MD, García AJ, Sanchez TJ, Triviño E, Guitart M, Gibernau JJ. Retinoblastoma. Annals d.Oftalmologia 2001;9(2):74-92

ANEXO 5.3.4. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE RETINOBLASTOMA

Estadios	Características
E 0	Pacientes tratados en forma conservadora
E I	Ojo enucleado, por completo resecado, desde el punto de vista histológico
E II	Ojo enucleado, tumor microscópico residual
E III	Extensión residual a. Enfermedad orbitaria manifiesta b. Extensión periocular o nódulo cervical
E IV	Enfermedad metastásica - Metástasis hematológica (sin afección del SNC) - Lesión única - Lesiones múltiples - Extensión al SNC (con o sin cualquier otro sitio o región con metástasis) - Lesión prequiasmática - Masa en SNC - Enfermedad leptomenígea y en LCR
Subclasificación de los estadios extrarretinarios I-II	
N0	Sin tumor en el nervio óptico
N1	Invasión preliminar o intralaminar
N2	Invasión retrolaminar, margen libre de tumor
N3	Invasión en el margen de resección y/o subaracnoidea
NX	Se desconoce
C0	Coroides negativa
C1	Invasión coroidea menor
C2	Invasión coroidea masiva
S0	Sin afección de la esclera
S1	Extensión microscópica a la esclera
S2	Extensión microscópica a través de la esclera dentro de la órbita

ANEXO 5.3.5. CLASIFICACIÓN ABC PARA RETINOBLASTOMA INTRAOCULAR

Grupo A • Pequeños tumores confinados a la retina • Ningún tumor mayor a 3 mm • Ningún tumor < 2 DD (3 mm) de la fovea o 1 DD (1.5) del nervio óptico • Sin siembras vítreas • Sin desprendimiento de retina
Grupo B • Tumores confinados a la retina; cualquier localización • Sin siembra vítreas • Sin desprendimiento de retina > 5mm de la base del tumor
Grupo C • Siembras vítreas finas, difusas o localizadas y/o • Desprendimiento de retina > Grupo B a completo DR, con masas tumorales por debajo de la retina desprendida
Grupo D • Siembras vítreas masivas con bolas de nieve o masas avasculares en el vítreo y/o • Desprendimiento de retina > Grupo B a completo DR, con masas tumorales por debajo de la retina desprendida
Grupo E Sin potencial visual, o presencia de una o más de las siguientes características: • Tumor en el segmento anterior • Tumor anterior a la cara anterior del vítreo • Glaucoma neovascular • Hemorragia vítrea que oscurece el tumor o hifema significativo • Ojo ptísico o preptísico • Presentación semejante a celulitis orbitaria

ANEXO 5.3.6. CLASIFICACIÓN PRONOSTICA DE LOS TUMORES INTRAOCULARES DE REESE-ELLSWORTH

Grupo I: conservación de la vista muy favorable A. Tumor solitario, más pequeño que 4 diámetros del disco (DD), localizado en o el ecuador o atrás del mismo. B. Tumores múltiples, ninguno mayor que 4 DD, todos localizados en el ecuador o atrás del mismo
Grupo II: conservación de la vista favorable A. Tumor solitario de 4 a 10 DD localizados en el ecuador o detrás del mismo B. Tumores múltiples de 4 a 10 DD localizados atrás del ecuador
Grupo III: conservación de la vista posible A. Cualquier lesión localizada adelante del ecuador B. Tumor solitario mayor de 10 DD localizado atrás del ecuador
Grupo IV: conservación de la vista desfavorable A. Tumores múltiples, algunos mayores de 10 DD B. Cualquier lesión que se disemina anteriormente hasta la ora serrata
Grupo V: conservación de la vista muy desfavorable A. Tumores masivos que afectan más de la mitad de la retina B. Diseminación vítrea

ANEXO 5.3.7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Tumores	Leucemia	Hemangioma coroideo
	Glioneuroma	Hamartoma retinal combinado
	Nevoxantoma juvenil	Meduloeptelioma
	Retinoblastoma	
Facomatosis	Hemangioma capilar retiniano (von Hippel-Lindau)	Síndrome encefalotrigeminal (Sturge-Weber)
	Astrocitohamartoma (esclerosis tuberosa Bourneville's)	Neurofibromatosis (von Recklinhausen)
Malformaciones congénitas	Displasia retiniana	Enfermedad de Norrie's
	Retinosquisis ligada al X	Incontinencia pigmentaria
	Síndrome de Morning-Glory	Fibras nerviosas mielinizadas
	Persistencia de vítreo primario hiperplásico	Coloboma posterior
		Pliegues retinianos
Enfermedades vasculares	Enfermedad de Coat's	Vitreoretinopatía exudativa familiar
	Retinopatía de la prematuridad	
Enfermedad inflamatorias	Pseudo-uveitis	Retinitis congénita por citomegalovirus
	Toxocariasis	
	Endoftalmitis	Otras iridocoroiditis
	Toxoplasmosis congénita	Retinitis por Herpes simple
Trauma	Síndrome del niño sacudido	Cuerpo extraño intraocular
	Contusión del globo	
Diversos	Estrabismo: fenómeno Brückner's	Desprendimiento de retina
	Síndrome de Stickler	Hemorragia vítrea

Balmer A, Munier F. Differential diagnosis of leukocoria and strabismus, first presenting signs of retinoblastoma. Clin Ophthalmol. 2007;1(4):431-9

ANEXO 5.3.8. CLASIFICACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA GRABOWSKI-ABRAMSON

I	Enfermedad Intraocular	
	a	Tumor de retina
	b	Extensión al interior de la lamina cribosa
	c	Extensión uveal
II	Enfermedad Orbitaria	
	a	Tumor orbitario
	1	Células epiesclerales dispersas
	2	Invasión orbitaria
	b	Nervio óptico
	1	Tumor mas allá de la lamina pero no arriba del corte
	2	Tumor que alcanza el corte del nervio óptico
III	Metástasis intracraneal	
	a	Solamente LCR positivo
	b	Masa en SNC
IV	Metástasis hematógenas	
	a	Solo medula ósea positiva
	b	Lesiones focales de hueso con o sin medula ósea positiva
	c	Compromiso de otros órganos

Chantada G, Fandiño A, Dávila MT, Manzitti J, Raslawski E, Casak S, Schwartzman E. Results of a prospective study for the treatment of retinoblastoma. Cancer. 2004 Feb 15;100(4):834-42

ANEXO 5.3.9 GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO PRONÓSTICOS EN OJOS ENUCLEADOS

Invasión coroidea significativa o masiva	Cuando el diámetro máximo (grosor o ancho) del foco invasivo del tumor mide 3mm o mas en cualquier diámetro y adicionalmente como ayuda en un lugar conocido, cuando mas de estos alcanzan al menos las fibras de la capa interna del tejido escleral
Invasión focal coroidea	Foco del tumor de menos de 3 mm en cualquier diámetro (grosor o ancho) sin alcanzar la esclera
Siembras	Esta compuesta por pequeñas grupos de células o células tumorales, usualmente con muchas células necróticas presentes en el interior de espacios naturales del ojo (espacio supracoroideo, coroideo vascular, cámara anterior, o subaracnoideo del nervio óptico), espacios creados por secciones y/o sobre las superficies del ojo (epiescleral, sobre las meninges de nervio óptico y tejido blando pegado al nervio óptico)
Tumor verdadero	Invasión compuesta por tumor solido de tumores que usualmente empujan o infiltran los bordes expandiéndose o infiltrando y remplazando el área de invasión. En ellos típicamente falta la necrosis a menos que sea extremadamente grande.
Invasión de nervio óptico	Prelaminar/Laminar/Retrolaminar: Tumor en el margen quirúrgico: El foco de invasión del tumor también puede ser medido. Se obtiene el máximo de profundidad de la invasión al interior del nervio óptico, el tumor será medido desde el nivel de la membrana limitante del disco óptico, la salida de los grandes vasos centrales o si ninguna estructura es preservada desde el nivel de la membrana de Bruch al lugar profundo de la invasión

Sastre X, Chantada GL, Doz E, Wilson MW, de Davila MT, Rodríguez-Galindo C, Chintagumpala M, Chévez-Barrios P; International Retinoblastoma Staging Working Group. Proceedings of the Consensus Meetings From the International Retinoblastoma Staging Working Group on the Pathology Guidelines for the Examination of Enucleated Eyes and Evaluation of Prognostic Risk Factors in Retinoblastoma *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(8):1199-202.

ANEXO 5.3.10 FACTORES HISTOLÓGICOS PREDICTORES DE ALTO RIESGO PARA METÁSTASIS

Siembras en cámara anterior	Invasión de la lamina cribosa de nervio óptico
Infiltración de iris	Invasión retrolaminar de nervio óptico
Infiltración en cuerpo ciliar	Invasión de la línea de corte del nervio óptico
Infiltración masiva a coroides	Infiltración de la esclera
	Extensión extraescleral

<http://www.eophtha.com/eophtha/ejo8d.html>

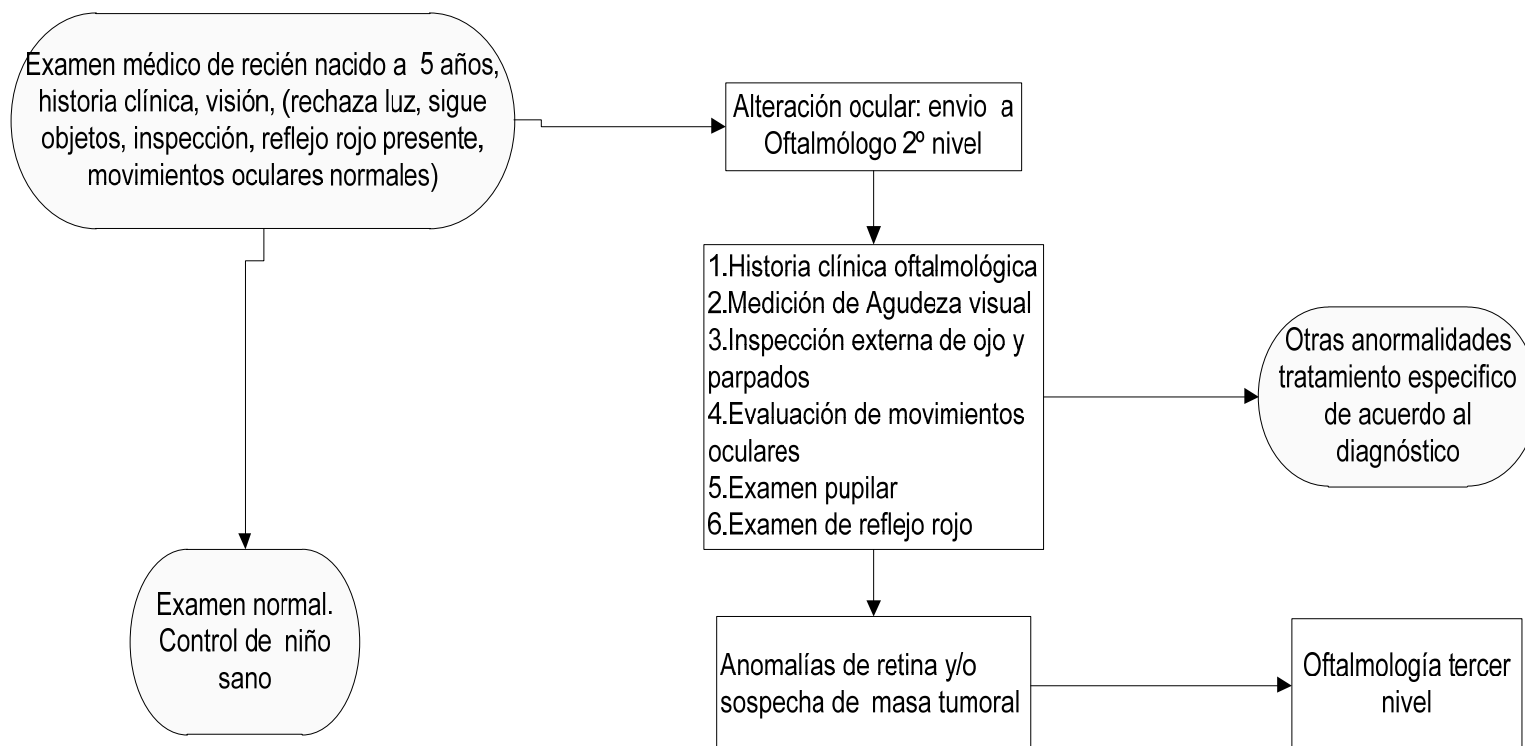
5.4 MEDICAMENTOS

CUADRO I. MEDICAMENTOS INDICADOS EN EL TRATAMIENTO DE RETINOBLASTOMA

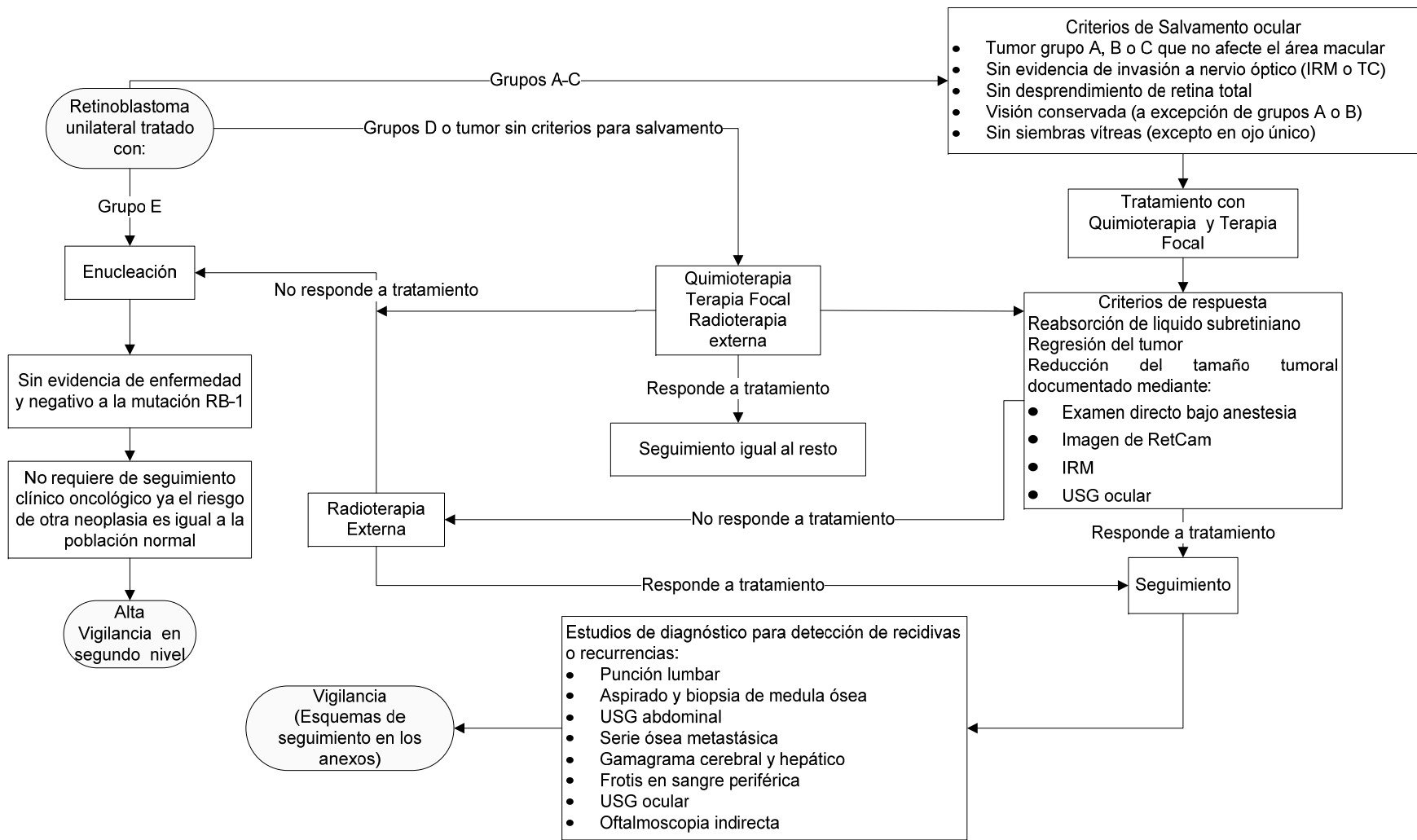
Clave	Principio Activo	Dosis recomendada	Presentación	Tiempo (período de uso)	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
1768	vincristina	Intravenosa. Niños: 1.5-2mg/m ² de superficie corporal, semanalmente. Dosis máxima 2mg. Niños menores de 10kg de peso o menor de 1m ² de superficie corporal. 0.05mg/kg de peso corporal una vez a la semana. Administrar diluido en solución intravenosa	Frasco ampula con liofilizado de: Sulfato de Vincristina 1mg y una ampolleta con 10 ml de diluyente.	El médico tratante determinará el número de ciclos	Náusea, vómito, estreñimiento, dolor abdominal, pérdida de peso, necrosis intestinal. Neurotoxicidad, anemia y leucopenia. Broncoespasmo, alopecia.	Con medicamentos neurotóxicos y bloqueadores de canales de calcio aumentan efectos adversos. Incrementa el efecto de metotrexato	Hipersensibilidad al fármaco y a los alcaloides de la vinca, infecciones sistémicas, síndrome desmielinizante de Charcot-Merie Tooth, insuficiencia hepática y pacientes que reciben radioterapia en campos que incluyan el hígado.
4431	Carboplatino	Infusión intravenosa. Niños: La dosis debe ajustarse de acuerdo a las condiciones del paciente y a juicio del especialista.	Frasco ampula con liofilizado contiene: carboplatino 150 mg envase con un frasco ampula	El médico tratante determinará el número de ciclos	Mielosupresión, nefrotóxico, ototóxico; náusea y vómito, reacciones anafilácticas, alopecia, hepatotoxicidad, neurotoxicidad central	Potencia el efecto de otros medicamentos oncológicos y la radioterapia. Agentes nefrotóxicos o depresores de la médula ósea, potencian estos efectos tóxicos	Hipersensibilidad al fármaco, al cisplatino, o compuestos que contienen platino o manitol, depresión de médula ósea, insuficiencia renal. Precaución: No administrar en equipos que contengan aluminio
4230	Etopósido		etopósido 100 mg envase con 10 ampolletas o frascos ampula de 5 ml.	El médico tratante determinará el número de ciclos	Mielosupresión, leucopenia y trombocitopenia. Hipotensión durante la venoclisis, náusea y vómito, flebitis, cefalea y fiebre. Alopecia	Con warfarina se alarga el tiempo de protrombina. Con medicamentos mielosupresores aumentan efectos adversos	Hipersensibilidad al fármaco:Precauciones: No administrar intrapleural e intratecal
4432	ifosfamida	Intravenosa. Adultos: 1.2 g/m ² de superficie corporal /día, por 5 días consecutivos. Repetir cada 3 semanas o después que el paciente se recupere de la toxicidad hematológica. La terapia debe administrarse siempre con MESNA	Cada frasco ampula con polvo o liofilizado contiene: Ifosfamida 1 g	El médico tratante determinará el número de ciclos	Disuria, hematuria, cistitis. Mielosupresión, somnolencia, confusión y psicosis depresiva. Náusea y vómito	Con mesna se disminuye el riesgo de irritación en vías urinarias. Incrementa la mielosupresión con otros fármacos oncológicos.	Hipersensibilidad al fármaco, insuficiencia renal.
1752	ciclofosfamida	Niños: 2 a 8 mg/kg de peso corporal ó 60 a 250 mg/m ² de superficie corporal /día por 6 días. Dosis de mantenimiento por vía oral: 2-5 mg/kg de peso corporal ó 50-150 mg/m ² de superficie corporal, dos veces por semana.	Cada frasco ampula con liofilizado contiene: Ciclofosfamida monohidratada equivalente a 200 mg de ciclofosfamida.	El médico tratante determinará el número de ciclos	Anorexia, náusea, vómito, estomatitis aftosa, enterocolitis, ictericia, fibrosis pulmonar, cistitis hemorrágica, leucopenia, trombocitopenia, azoospermia, amenorrea, alopecia, hepatitis.	Fenobarbital, fenitoína, hidrato de cloral, corticoesteroides, alopurinol, cloramfenicol, cloroquina, imipramina, fenotiazinas, vitamina A, succinilcolina y doxorubicina favorecen los efectos adversos.	Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco. Precauciones: Mielosupresión, infecciones.
1753			Ciclofosfamida monohidratada equivalente a 500 mg deciclofosfamida.				

5.5 ALGORITMOS

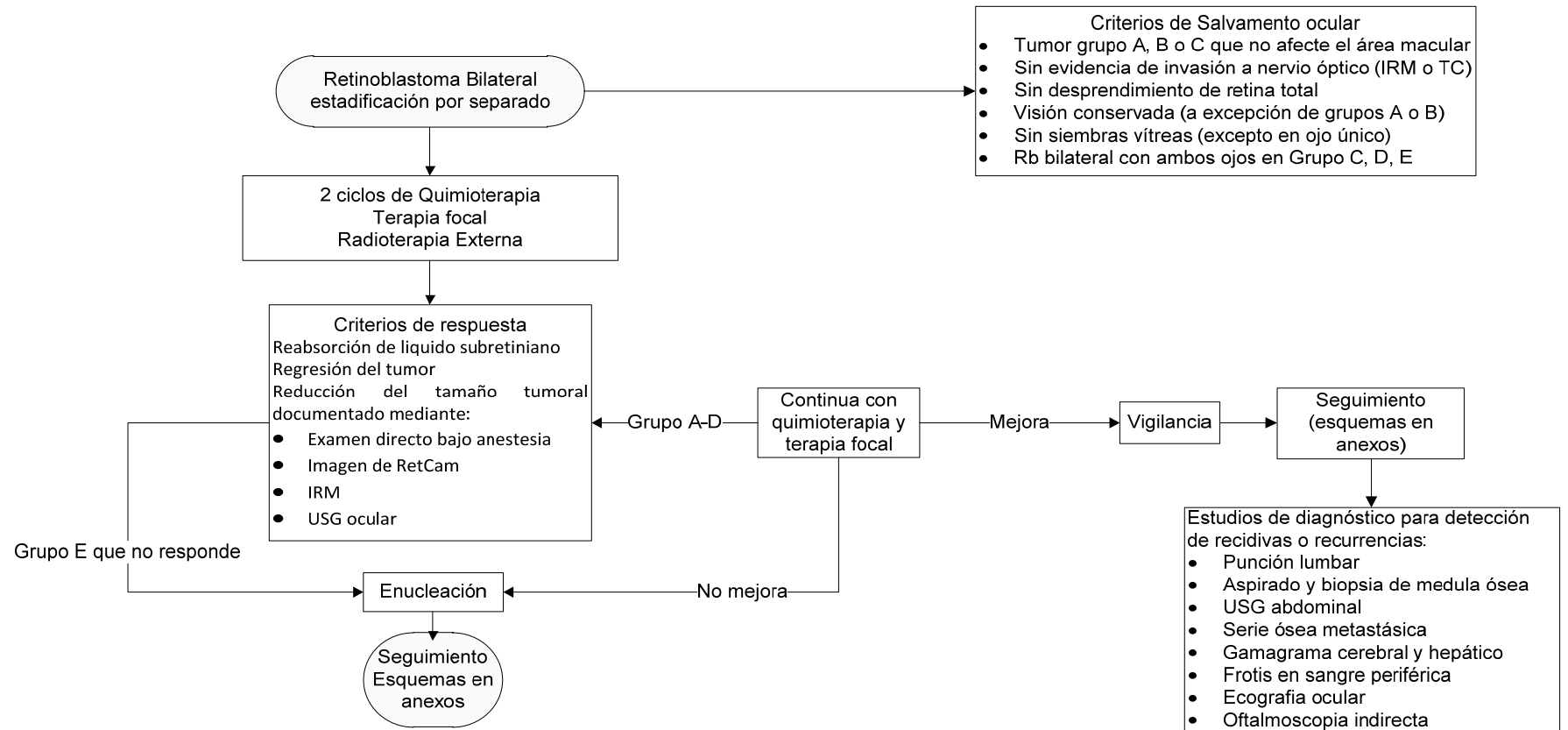
DETECCIÓN EN EL RECIÉN NACIDO



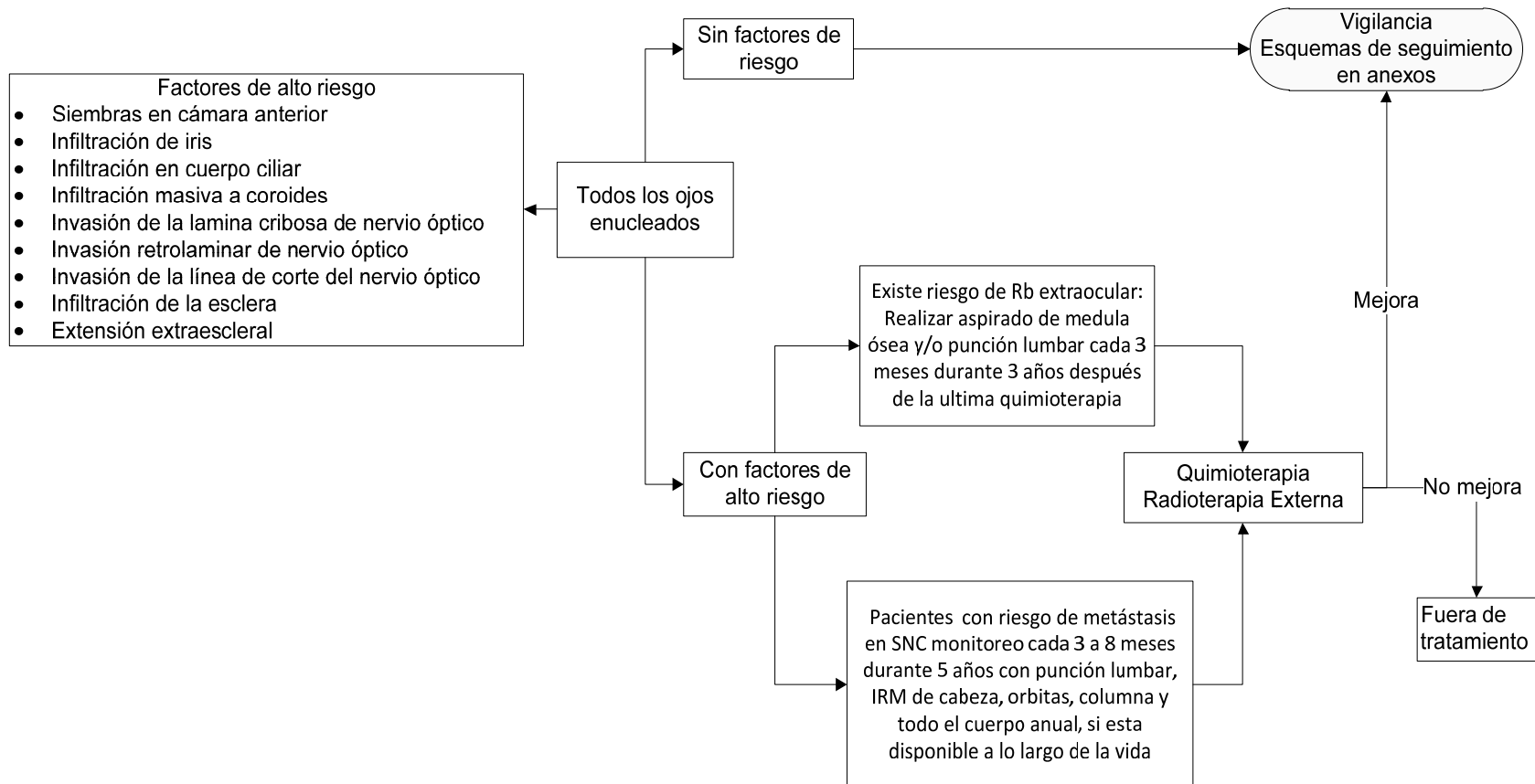
TRATAMIENTO



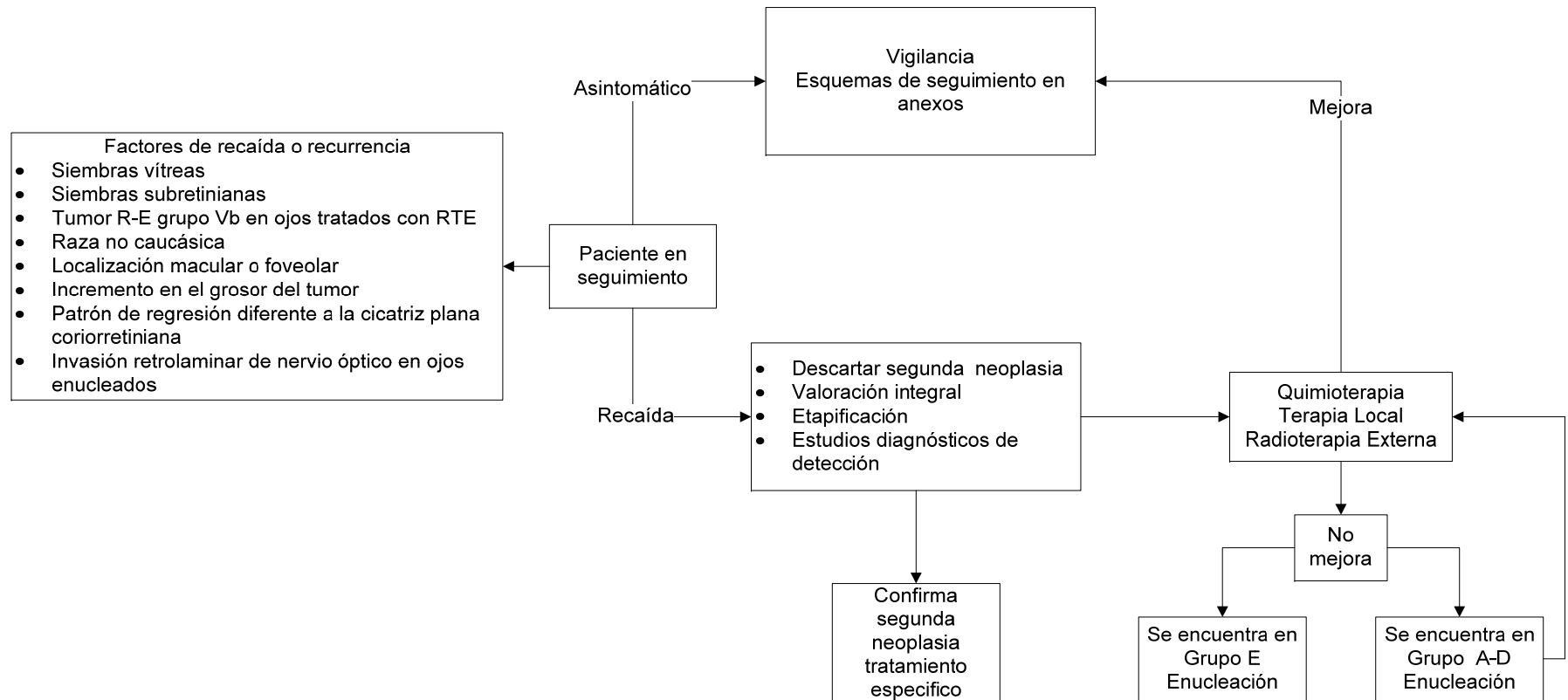
TRATAMIENTO



EVALUACIÓN HISTOLÓGICA



VIGILANCIA



6. GLOSARIO

Bilateral asimétrico: Tumor en ambos ojos con diferente etapa al momento de clasificarlo

Bilateral simétrico: Tumor en ambos ojos con la misma etapa en la clasificación

Braquiterapia: Es un tratamiento radiante localizado e individualizado en casos seleccionados de retinoblastoma mediante la implantación de material radioactivo directamente sobre el tumor. Cuando la indicación es adecuada, permite preservar el ojo y mantener su visión útil.

Enucleación planeada: Enucleación posterior a la aplicación de quimioterapia.

Falta de respuesta: No se observa reducción del tamaño del tumor o ninguna característica de las especificadas en cuanto a características macroscópicas

Prueba de Bruckner: (reflejo rojo). Es una exploración básica. Debe formar parte de una exploración pediátrica rutinaria y se realiza idealmente en una habitación oscura donde el observador mira a través del oftalmoscopio directo los ojos del paciente a una distancia de un metro. Los reflejos rojos deben aparecer brillantes e iguales en ambos ojos. Cualquier asimetría justifica una investigación más exhaustiva

Quimiorreducción: Es un método de reducción del volumen tumoral a expensas de quimioterapia para permitir que las medidas terapéuticas sean más efectivos y menos tóxicos, ha pasado a ser una medida importante en el manejo inicial de retinoblastoma. El objetivo es reducir el tamaño del tumor de manera focal, tratamientos que pueden aplicarse a un menor volumen tumoral con el fin de preservar más visión y, posiblemente, evitar la enucleación y la radioterapia de haz externo

Quimioterapia de rescate: El fracaso de los protocolos de terapia combinada reduce las posibilidades de éxito en el tratamiento del tumor. En caso de recidiva de la enfermedad, se debe emplear una segunda línea de tratamiento, compuesta por fármacos con diferente mecanismo de acción a los empleados con anterioridad. Este tipo de tratamiento tiene como objetivo obtener una nueva remisión completa de la enfermedad. Los esquemas de quimioterapia encaminados a erradicar de nuevo la enfermedad se conocen con el nombre de quimioterapias de rescate. Los resultados terapéuticos de este tipo de tratamientos son peores de modo general a los obtenidos con los esquemas iniciales.

Quimioterapia neoadyuvante: La administración de quimioterapia como tratamiento inicial en tumores localmente avanzados se conoce como quimioterapia neoadyuvante, favorece el control local de la enfermedad, ya que reduce el tamaño del tumor y facilita el tratamiento quirúrgico/radioterápico posterior; también, disminuye las posibilidades de complicaciones derivadas de estos procedimientos, como hemorragias o diseminación tumoral intraoperatoria. Además, permite valorar la respuesta histológica del tumor al tratamiento inicial y proporciona tratamiento precoz de la enfermedad microscópica metastásica

Quimioterapia o terapia adyuvante: consiste en administrar quimioterapia sistémica tras el control local del tumor primario mediante cirugía y/o radioterapia en pacientes con alto riesgo de recaída, como los que presentan tumores de gran volumen. La finalidad de la quimioterapia adyuvante es eliminar la enfermedad microscópica presente al diagnóstico que no se elimina con el tratamiento convencional. Existen varios factores que justifican la eficacia y, por tanto, el uso de la quimioterapia adyuvante. En primer lugar, las células que constituyen la enfermedad microscópica se encuentran en fase de división celular, lo cual las hace susceptibles al efecto de los citostáticos. En segundo lugar, las posibilidades de que surjan clones resistentes son menores, debido al escaso número de células que conforman las micrometástasis.

Quimioterapia: Tratamiento médico basado en la administración de sustancias químicas (fármacos). Suele reservarse para los fármacos empleados en el tratamiento de enfermedades neoplásicas que tienen como función el impedir la reproducción de las células cancerosas. Dichos fármacos se denominan medicamentos citotástico, citostáticos o citotóxicos. La terapia antineoplásica tiene una gran limitación que es su escasa especificidad. El mecanismo de acción es provocar una alteración celular ya sea en la síntesis de ácido nucleico, división celular o síntesis de proteínas. La acción de los diferentes citostáticos varía según la dosis a la que se administre. Debido a su inespecificidad afecta a otras células y tejidos normales del organismo, sobre todo si se encuentran en división activa.

Radioterapia de haz externo (RTE): Es un método para administrar un haz de rayos x de alta energía al tumor del paciente. El haz se produce fuera del paciente (habitualmente en un acelerador lineal, ver abajo) y se dirige al tumor. Estos rayos X de alta energía pueden depositar su dosis en la zona donde se encuentra el tumor para destruir las células cancerosas y con una planificación cuidadosa, evitar afectar los tejidos normales circundantes. No se colocan fuentes de radiación dentro del cuerpo del paciente.

Reaparición del tumor original: El cáncer puede reaparecer en el ojo, en los tejidos en torno al ojo o en otros lugares del cuerpo

Recidiva. Reaparición de los síntomas de una enfermedad poco después del periodo de convalecencia. En oncología, reaparición de un cáncer después de una aparente desaparición tras un tratamiento quirúrgico o médico.

Recaída: Presencia de enfermedad medible por clínica o imagen, posterior al logro de respuesta completa y cese del tratamiento

Retinoblastoma bilateral esporádico (sin historia familiar de la enfermedad). Por definición, un retinoblastoma bilateral indica la presencia de una mutación germinal. El estudio del ADN constitucional de pacientes con retinoblastoma bilateral esporádico permite, en más del 75% de los casos, identificar la mutación causante de la enfermedad

Retinoblastoma esporádico: sin historia familiar de la enfermedad

Retinoblastoma familiar: Más de un miembro de la familia afectado con retinoblastoma bilateral o unilateral. El diagnóstico molecular en pacientes con retinoblastoma familiar y en todos los familiares en primer grado (padres, hermanos y descendientes) es altamente recomendable e informativo, ya que es posible identificar que miembros de la familia son portadores de la mutación que predispone a desarrollar retinoblastoma y cuales no (17). En estos casos, el análisis molecular

consiste en un estudio de ligamiento —una técnica que permite determinar que alelo segrega con la enfermedad y es portador de la mutación— realizado a partir del ADN de muestras de sangre periférica de los diferentes miembros de la familia (sanos o no)

Retinoblastoma hereditario: Si una de las mutaciones del tumor es identificada en el ADN constitucional. De los retinoblastomas hereditarios, es decir, aquellos en los que las células constitutivas del organismo son portadoras de una mutación, un 70% son bilaterales

Retinoblastoma recidivante: Es el cáncer que volvió después de haber sido tratado. Por lo general después de un tiempo durante el cual el cáncer no pudo detectarse. El cáncer puede volver al mismo lugar del tumor original (primario) o a otra parte del cuerpo. También se llama recidiva.

Rosetas de Flexner y Wintesteiner: Son aglomerados cuboides arreglados alrededor de una luz central se encuentran en los tumores bien diferenciados, las rosetas de Wright son más raras y son arreglos radiales alrededor de fibrillas sólidas

Síndrome de enmascaramiento: Significa que fueron derivados con otro diagnóstico, comprobándose finalmente la presencia de Rb.

Salvamento ocular: Consiste en realizar tratamiento conservador del retinoblastoma sin realizar enucleación. Cumpliendo con los objetivos primordiales de tratamiento que son conservar la vida, después conservar el ojo y finalmente conservar la visión

Tratamiento Adyuvante o neoadyuvante: Tratamiento oncológico que acompaña a uno previo considerado principal, con el fin de disminuir la probabilidad de recaída. También llamado neoadyuvante)

Tratamiento conservador: Este tratamiento tiene como objetivo conservar el globo ocular y una visión útil, evitando los efectos adversos de la radioterapia, especialmente la aparición de segundas neoplasias.

Tumor endofítico: El tumor crece hacia la cavidad vítrea, pero dado que se trata de un tumor friable, con facilidad se producen siembras que flotan en el vítreo y son difíciles de tratar. Si se deja evolucionar, las células tumorales pueden invadir la cámara anterior, provocando un pseudohipopion y un glaucoma secundario, que aumenta el riesgo de metástasis y por lo tanto empeoran el pronóstico, siendo una de las indicaciones de enucleación

Tumor exofítico: El tumor crece hacia el espacio subretiniano, desprendiendo la retina. A veces provoca roturas en la membrana de Bruch, infiltrando la coroides. Si esta afectación coroidea no es masiva, su infiltración no implica un mayor riesgo de metástasis

Tumor infiltrante difuso: Es una forma atípica de crecimiento que se da sólo en un 1-2% de los casos de retinoblastoma. Se presenta con signos pseudoinflamatorios como siembras en cámara anterior y vitrea, sin masa tumoral detectable por oftalmoscopia, ecografía o TAC, que hace que se diagnostique erróneamente de uveítis o endoftalmitis. También nos lleva a error el hecho que generalmente es unilateral, de aparición tardía (5-10 años) y sin historia familiar de retinoblastoma.

Visión conservada: Agudeza visual que no se ve modificada por el tratamiento otorgado.

7. BIBLIOGRAFÍA.

1. Abramson DH, Beaverson K, Sangani P, Vora RA, Lee TC, Hochberg HM, Kirsztrot J, Ranjithan M. Screening for retinoblastoma: presenting signs as prognosticators of patient and ocular survival. *Pediatrics*. 2003;112(6 Pt 1):1248-55.
2. Abramson DH, Beaverson KL, Chang ST, Dunkel IJ, McCormick B. Outcome following initial external beam radiotherapy in patients with Reese-Ellsworth group Vb retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(9):1316-23.
3. Abramson DH, Lawrence SD, Beaverson KL, Lee TC, Rollins IS, Dunkel IJ. Systemic carboplatin for retinoblastoma: change in tumour size over time. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(12):1616-9.
4. Abramson DH, Scheffler AC. Transpupillary thermotherapy as initial treatment for small intraocular retinoblastoma: technique and predictors of success. *Ophthalmology*. 2004;111(5):984-91.
5. Acquaviva A, Ciccolallo L, Rondelli R, Balistreri A, Ancarola R, Cozza R, Hadjistilianou D, Francesco SD, Toti P, Pastore G, Haupt R, Carli M, Santoro N, Di Cataldo A, Fiorillo A, Indolfi P, Nucci P, Sandri A, Porta F, Porcaro AB, Tamaro P, Morgese G. Mortality from second tumour among long-term survivors of retinoblastoma: a retrospective analysis of the Italian retinoblastoma registry. *Oncogene*. 2006;25(38):5350-7.
6. Aerts I, Lumbroso-Le Rouic L, Gauthier-Villars M, Brisse H, Doz F, Desjardins L. Retinoblastoma. *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1:31.
7. Aironi VD, Chougule S, Khetarpal S, Bhati G. Retinoblastoma: A spectrum of manifestations in three cases on B-scan. *Indian J Radiol Imaging* [serial online] 2007 [cited 2010 Dec 14];17:11-4. Available from: <http://www.ijri.org/text.asp?2007/17/1/11/32692>
8. Alvarado-Castillo B, Campos-Campos LE, Villavicencio-Torres A. [Clinical and metastatic characteristics in retinoblastoma]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2009 Mar-Apr;47(2):151-6. Spanish.
9. American Academy of Pediatrics; Section on Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology And Strabismus; American Academy of Ophthalmology; American Association of Certified Orthoptists. Red reflex examination in neonates, infants, and children. *Pediatrics*. 2008;122(6):1401-4. Review. Erratum in: *Pediatrics*. 2009;123(4):1254.
10. Andia LR, Cordero PR. Epidemiological features and survival of retinoblastoma patients in Perú. 7th Internet World congress for Biomedical Sciences Inabis 2002, April 14-20. Consultado el 15 de diciembre 2010 en: <http://www.oocities.com/hornap/retinobl.pdf>
11. Antoneli CB, Ribeiro KB, Rodriguez-Galindo C, Soares FA, Arias VA, Novaes PE, Chojniak MM, Malogolowkin M. The addition of ifosfamide/etoposide to cisplatin/teniposide improves the survival of children with retinoblastoma and orbital involvement. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29(10):700-4.
12. Antoneli CB, Ribeiro KC, Steinhorst F, Novaes PE, Chojniak MM, Malogolowkin M. Treatment of retinoblastoma patients with chemoreduction plus local therapy: experience of the AC Camargo Hospital, Brazil. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006;28(6):342-5.
13. Arroyo Yllanes ME, Pérez Pérez JF, González-Huerta LM, Cuevas-Covarrubias SA. Retinoblastoma en gemelas monocigotas resultado de un evento postcigótico *Rev Mex Oftalmol*; 2006; 80(1):41-43

14. Aung L, Chan YH, Yeoh EJ, Tan PL, Quah TC. Retinoblastoma: a recent experience at the National University Hospital, Singapore. *Ann Acad Med Singapore*. 2009;38(8):693-8.
15. Balaguer J, Wilson MW, Billups CA, Mancini J, Haik BG, Qaddoumi J, Khoury JD, Rodriguez-Galindo C. Predictive factors of invasion in eyes with retinoblastoma enucleated after eye salvage treatments. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(3):351-6.
16. Balmer A, Munier F. Differential diagnosis of leukocoria and strabismus, first presenting signs of retinoblastoma. *Clin Ophthalmol*. 2007;1(4):431-9.
17. Balmer A, Zografos L, Munier F. Diagnosis and current management of retinoblastoma. *Oncogene*. 2006;25(38):5341-9.
18. Bellaton E, Bertozzi AI, Behar C, Chastagner P, Brisse H, Sainte-Rose C, Doz F, Desjardins L. Neoadjuvant chemotherapy for extensive unilateral retinoblastoma. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(3):327-9.
19. Bonanomi MT, Almeida MT, Cristofani LM, Odone Filho V. Retinoblastoma: a three-year-study at a Brazilian medical school hospital. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(5):427-34.
20. Broadbuss E, Topham A, Singh AD. Incidence of retinoblastoma in the USA: 1975-2004. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(1):21-3. Epub 2008 Jul 11.
21. Buitrago E, Höcht C, Chantada G, Fandiño A, Navo E, Abramson DH, Schaiquevich P, Bramuglia GF. Pharmacokinetic analysis of topotecan after intra-vitreous injection. Implications for retinoblastoma treatment. *Exp Eye Res*. 2010;91(1):9-14. Epub 2010 Mar 20.
22. Butros LJ, Abramson DH, Dunkel IJ. Delayed diagnosis of retinoblastoma: analysis of degree, cause, and potential consequences. *Pediatrics*. 2002;109(3):E45.
23. Canadian Retinoblastoma Society. National Retinoblastoma Strategy Canadian Guidelines for Care: Stratégie thérapeutique du rétinoblastome guide clinique canadien. *Can J Ophthalmol*. 2009;44 Suppl 2:S1-88.
24. Carcaboso AM, Bramuglia GF, Chantada GL, Fandiño AC, Chiappetta DA, de Davila MT, Rubio MC, Abramson DH. Topotecan vitreous levels after periocular or intravenous delivery in rabbits: an alternative for retinoblastoma chemotherapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(8):3761-7.
25. Carcaboso AM, Chiappetta DA, Opezzo JA, Höcht C, Fandiño AC, Croxatto JO, Rubio MC, Sosnik A, Abramson DH, Bramuglia GF, Chantada GL. Episcleral implants for topotecan delivery to the posterior segment of the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(4):2126-34. Epub 2009 Oct 15.
26. Castellanos-Toledo A. Capítulo 13. Osteosarcoma. Rutas críticas en la evaluación y tratamiento de los niños con cáncer. Editores de textos mexicanos. 2009 pag 139-144.
27. Cerecedo Díaz F, López Aguilar E, Rivera Márquez H, Arias Gómez J, Ramírez Santarita F, Rodríguez Cruz M. Survival and clinical features of retinoblastoma. *An Pediatr (Barc)*. 2003;58(1):3-9.
28. Cernadas C, Pichon Riviere A, Augustovski F. Transpupillary thermotherapy. Ciudad de Buenos Aires: Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS) 2003 <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32005000631>
29. Chan HS, Gallie BL, Munier FL, Beck Popovic M. Chemotherapy for retinoblastoma. *Ophthalmol Clin North Am*. Mar 2005;18(1):55-63.
30. Chan MP, Hungerford JL, Kingston JE, Plowman PN. Salvage external beam radiotherapy after failed primary chemotherapy for bilateral retinoblastoma: rate of eye and vision preservation. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(7):848-9.

31. Chantada G, Fandiño A, Casak S, Manzitti J, Raslawski E, Schwartzman E. Treatment of overt extraocular retinoblastoma. *Med Pediatr Oncol*. 2003;40(3):158-61.
32. Chantada G, Fandiño A, Dávila MT, Manzitti J, Raslawski E, Casak S, Schwartzman E. Results of a prospective study for the treatment of retinoblastoma. *Cancer*. 2004;100(4):834-42.
33. Chantada GL, Casco F, Fandiño AC, Galli S, Manzitti J, Scopinaro M, Schwartzman E, de Dávila MT. Outcome of patients with retinoblastoma and postlaminar optic nerve invasion. *Ophthalmology*. 2007;114(11):2083-9. Epub 2007 Apr 24
34. Chantada GL, Doz F, Orjuela M, Qaddoumi I, Sitorus RS, Kepak T, Furmanchuk A, Castellanos M, Sharma T, Chevez-Barrios P, Rodriguez-Galindo C; International Retinoblastoma Staging Working Group. World disparities in risk definition and management of retinoblastoma: a report from the International Retinoblastoma Staging Working Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(3):692-4.
35. Chantada GL, Dunkel IJ, Abramson DH. Management of high-risk retinoblastoma. *Expert Review of Ophthalmology* 2012;7(1):61-72 DOI 10.1586/eop.12.3 (doi:10.1586/eop.12.3)
36. Chantada GL, Dunkel IJ, Antoneli CB, de Dávila MT, Arias V, Beaverson K, Fandiño AC, Chojniak M, Abramson DH. Risk factors for extraocular relapse following enucleation after failure of chemoreduction in retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49(3):256-60.
37. Chantada GL, Dunkel IJ, de Dávila MT, Abramson DH. Retinoblastoma patients with high risk ocular pathological features: who needs adjuvant therapy? *Br J Ophthalmol*. 2004;88(8):1069-73.
38. Chantada GL, Fandiño AC, Carcaboso AM, Lagomarsino E, de Davila MT, Gutter MR, Rose AB, Manzitti J, Bramuglia GF, Abramson DH. A phase I study of periocular topotecan in children with intraocular retinoblastoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(4):1492-6.
39. Chantada GL, Fandiño AC, Raslawski EC, Manzitti J, de Dávila MT, Casak SJ, Scopinaro MJ, Schwartzman E. Experience with chemoreduction and focal therapy for intraocular retinoblastoma in a developing country. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44(5):455-60.
40. Chantada GL, Gutter MR, Fandiño AC, Raslawski EC, de Davila MT, Vaiani E, Scopinaro MJ. Treatment results in patients with retinoblastoma and invasion to the cut end of the optic nerve. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(2):218-22
41. Chantada GL, Rossi J, Casco F, Fandiño A, Scopinaro M, de Dávila MT, Abramson DH. An aggressive bone marrow evaluation including immunocytology with GD2 for advanced retinoblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006;28(6):369-73.
42. Choi SY, Kim MS, Yoo S, Cho C, Ji Y, Kim K, Seo Y, Park KD, Lee J, Lee TW. Long term follow-up results of external beam radiotherapy as primary treatment for retinoblastoma. *J Korean Med Sci*. 2010;25(4):546-51. Epub 2010 Mar 19.
43. Chong EM, Coffee RE, Chintagumpala M, Hurwitz RL, Hurwitz MY, Chévez-Barrios P. Extensively necrotic retinoblastoma is associated with high-risk prognostic factors. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130(11):1669-72.
44. Choudhury, N, Bhuyan, C, Saikia, B, Bhattacharyya, M, Bhattacharjee, K. Chemoreduction helps vision preservation in retinoblastoma *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*, 2005;26,(4) 6-11
45. Chung SE, Sa HS, Koo HH, Yoo KH, Sung KW, Ham DI. Clinical manifestations and treatment of retinoblastoma in Korea. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(9):1180-4. Epub 2008 Jul 23.
46. Committee on Practice and Ambulatory Medicine, Section on Ophthalmology. American Association of Certified Orthoptists; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Academy

- of Ophthalmology. Eye examination in infants, children, and young adults by pediatricians. *Pediatrics*. 2003;111(4 Pt 1):902-7. Y disponible también en: *Ophthalmology* 2003;110:860-865
47. Cuenca A, Giron F, Castro D, Fandiño A, Gutter M, de Dávila MT, Chantada G. Microscopic scleral invasion in retinoblastoma: clinicopathological features and outcome. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(8):1006-10.
 48. de Graaf P, Görcke S, Rodjan F, Galluzzi P, Maeder P, Castelijns JA, Brisse HJ; European Retinoblastoma Imaging Collaboration (ERIC). Guidelines for imaging retinoblastoma: imaging principles and MRI standardization. *Pediatr Radiol*. 2012;42(1):2-14. Epub 2011 Aug 18.
 49. Deepak Bhatt. Ultrasonography of ocular tumors. *Indian J Radiol Imaging* 2007;17(1)15-16
 50. Demirci H, Eagle RC Jr, Shields CL, Shields JA. Histopathologic findings in eyes with retinoblastoma treated only with chemoreduction. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(8):1125-31.
 51. Dimaras H, Rushlow D, Halliday W, Doyle JJ, Babyn P, Abella EM, Williams J, Héon E, Gallie BL, Chan HS. Using RB1 mutations to assess minimal residual disease in metastatic retinoblastoma. *Transl Res*. 2010;156(2):91-7. Epub 2010 Jun 25.
 52. Dimaras H., Gallie B. L. Retinoblastoma Pediatric Oncology Chapter 4 Genetics of Retinoblastoma and Genetic Counseling pag 41-54 Springer US Science+Business Media, LLC 2010 http://dx.doi.org/10.1007/978-0-387-89072-2_4
 53. Dunkel IJ, Lee TC, Shi W, Beaverson KL, Novetsky D, Lyden D, Finlay JL, McCormick B, Abramson DH. A phase II trial of carboplatin for intraocular retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;15;49(5):643-8.
 54. Eagle RC Jr High-risk features and tumor differentiation in retinoblastoma: a retrospective histopathologic study. *Arch Pathol Lab Med*. 2009 Aug;133(8):1203-9.
 55. Ellison LF, De P, Mery LS, Grundy PE; Canadian Cancer Society's Steering Committee for Canadian Cancer Statistics Canadian cancer statistics at a glance: cancer in children. *CMAJ*. 2009;180(4):422-4.
 56. Epstein JA, Shields CL, Shields JA. Trends in the management of retinoblastoma: evaluation of 1,196 consecutive eyes during 1974 to 2001. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2003;40(4):196-203; quiz 217-8. No abstract available.
 57. Fajardo-Gutiérrez A, Juárez-Ocaña S, González-Miranda G, Palma-Padilla V, Carreón-Cruz R, Ortega-Alvárez MC, Mejía-Arangure JM. Incidence of cancer in children residing in ten jurisdictions of the Mexican Republic: importance of the Cancer registry (a population-based study). *BMC Cancer*. 2007;7:68.
 58. Finger PT, Harbour JW, Karciglu ZA. Risk factors for metastasis in retinoblastoma. *Surv Ophthalmol*. 2002;47(1):1-16
 59. Finger PT, Khoobehi A, Ponce-Contreras MR, Rocca DD, Garcia JP Jr. Three dimensional ultrasound of retinoblastoma: initial experience. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(10):1136-8.
 60. Fletcher O, Easton D, Anderson K, Gilham C, Jay M, Peto J. Lifetime risks of common cancers among retinoblastoma survivors. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(5):357-63
 61. Galluzzi P, Hadjistilianou T, Cerase A, De Francesco S, Toti P, Venturi C. Is CT still useful in the study protocol of retinoblastoma? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(9):1760-5
 62. Gatta G, Capocaccia R, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Terenziani M; EURO CARE Working Group. Childhood cancer survival trends in Europe: a EURO CARE Working Group study. *J Clin Oncol*. 2005 1;23(16):3742-51
 63. Grupo de Trabajo en Cáncer Hereditario de la Sociedad Española de Oncología Médica (S.E.O.M.) Guía de manejo de retinoblastoma Julio 2006. [online] 10 de octubre 2012. [citado 18 agosto 2012] Disponible en URL:

http://www.seom.org/seomcms/index.php?option=com_content&task=category§ionid=14&id=52&Itemid=194

64. Gündüz K, Shields CL. Retinoblastoma Update. American Academy of Ophthalmology. Focal Points 2005;35(7)
65. Gupta R, Vemuganti GK, Reddy VA, Honavar SG. Histopathologic risk factors in retinoblastoma in India. Arch Pathol Lab Med. 2009;133(8):1210-4.
66. Hadjistilianou T, Mastrangelo D, De Francesco S, Mazzotta C. Brief report: conservative treatment in unilateral retinoblastoma: a preliminary report. Med Pediatr Oncol. 2002;38(6):439-41. No abstract available
67. Heck JE, Lombardi CA, Meyers TJ, Cockburn M, Wilhelm M, Ritz B. Perinatal characteristics and retinoblastoma. Cancer Causes Control. 2012;23(9):1567-75. Epub 2012 Jul 29.
68. Honavar SG, Singh AD, Shields CL, Meadows AT, Demirci H, Cater J, Shields JA. Postenucleation adjuvant therapy in high-risk retinoblastoma. Arch Ophthalmol. 2002;120(7):923-31.
69. Honavar SG. Emerging options in the management of advanced intraocular retinoblastoma. Br J Ophthalmol. 2009 Jul;93(7):848-9. No abstract available.
70. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía de control y seguimiento de la nutrición, el crecimiento y desarrollo del niño menor de 5 años. 2008. http://cvsp.cucs.udg.mx/guias/TODAS/IMSS_029_08_CONTROL_DE_NINOS_MENORES_DE_5_AÑOS/IMSS_029_08_EyR.pdf
71. Jubran RF, Erdreich-Epstein A, Butturini A, Murphree AL, Villablanca JG. Approaches to treatment for extraocular retinoblastoma: Children's Hospital Los Angeles experience. J Pediatr Hematol Oncol. 2004;26(1):31-4.
72. Kandpal H; Vashisht S, Sharma R, Seith A. Imaging spectrum of pediatric orbital pathology: A pictorial review Indian J Ophthalmol 2006;54:227-36
73. Kashyap S, Meel R, Pushker N, Sen S, Bakhshi S, Sreenivas V, Sethi S, Chawla B, Ghose S. Clinical predictors of high risk histopathology in retinoblastoma. Pediatr Blood Cancer. 2012;58(3):356-61. doi: 10.1002/pbc.23239. Epub 2011 Jun 30.
74. Kim JW, Abramson DH, Ira J. Dunke IJ. Current Management Strategies for Intraocular Retinoblastoma. Drugs 2007; 67 (15): 2173-2185
75. Kim JW, Kathpalia V, Dunkel IJ, Wong RK, Riedel E, Abramson DH. Orbital recurrence of retinoblastoma following enucleation. Br J Ophthalmol. 2009;93(4):463-7. Epub 2008 Aug 29.
76. Kleinerman RA, Tucker MA, Abramson DH, Seddon JM, Tarone RE, Fraumeni JF Jr. Risk of soft tissue sarcomas by individual subtype in survivors of hereditary retinoblastoma. J Natl Cancer Inst. 2007;99(1):24-31
77. Krasin MJ, Crawford BT, Zhu Y, Evans ES, Sontag MR, Kun LE, Merchant TE. Intensity-modulated radiation therapy for children with intraocular retinoblastoma: potential sparing of the bony orbit. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2004;16(3):215-22.
78. Leal Leal. Carlos Cap. 12 Retinoblastoma. En: Rutas Críticas en la evaluación y tratamiento de los niños con cáncer. Editores de Textos Mexicanos. 2009. ISBN: 978- 607-7817-04-8 Pag 128-137.
79. Leal-Leal C. Protocolos Técnicos. Cáncer de niños. Retinoblastoma. 2010 Editores de textos mexicanos. Capítulo 15. Pagina 185- 204
80. Lee TC, Lee SW, Dinkin MJ, Ober MD, Beaverson KL, Abramson DH. Chorioretinal scar growth after 810-nanometer laser treatment for retinoblastoma. Ophthalmology. 2004;111(5):992-6.

81. Lee V, Hungerford JL, Bunce C, Ahmed F, Kingston JE, Plowman PN Globe conserving treatment of the only eye in bilateral retinoblastoma. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(11):1374-80
82. Leng T, Cebulla CM, Scheffler AC, Murray TG. Focal periocular carboplatin chemotherapy avoids systemic chemotherapy for unilateral, progressive retinoblastoma. *Retina*. 2010;30(4 Suppl):S66-8.
83. Lumbroso L, Doz F, Urbietta M, Levy C, Bours D, Asselain B, Vedrenne J, Zucker JM, Desjardins L. Chemothermotherapy in the management of retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2002;109(6):1130-6.
84. Lumbroso-Le Rouic L, Aerts I, Lévy-Gabriel C, Dendale R, Sastre X, Esteve M, Asselain B, Bours D, Doz F, Desjardins L. Conservative treatments of intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2008;115(8):1405-10, 1410.e1-2. Epub 2008 Jan 25.
85. MacCarthy A, Birch JM, Draper GJ, Hungerford JL, Kingston JE, Kroll ME, Onadim Z, Stiller CA, Vincent TJ, Murphy MF. Retinoblastoma in Great Britain 1963-2002. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(1):33-7. Epub 2008 Oct 6.
86. Mallipatna AC, Sutherland JE, Gallie BL, Chan H, Héon E Management and outcome of unilateral retinoblastoma. *J AAPOS*. 2009;13(6):546-50.
87. Marback EF, Arias VE, Paranhos A Jr, Soares FA, Murphree AL, Erwenne CM. Tumour angiogenesis as a prognostic factor for disease dissemination in retinoblastoma. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(10):1224-8.
88. Marees T, Moll AC, Imhof SM, de Boer MR, Ringens PJ, van Leeuwen FE. Risk of second malignancies in survivors of retinoblastoma: more than 40 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(24):1771-9. Epub 2008 Dec 9.
89. Marr B, Gobin PY, Dunkel IJ, Brodie SE, Abramson DH. Spontaneously Resolving Periocular Erythema and Ciliary Madarosis Following Intra-arterial Chemotherapy for Retinoblastoma. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2010;17(3):207-9
90. Marr BP, Dunkel IJ, Linker A, Abramson DH. Periocular carboplatin for retinoblastoma: long-term report (12 years) on efficacy and toxicity. *Br J Ophthalmol*. 2012 Feb 10. [Epub ahead of print]
91. Marr BP, Hung C, Gobin YP, Dunkel IJ, Brodie SE, Abramson DH. Success of Intra-arterial Chemotherapy (Chemosurgery) for Retinoblastoma: Effect of Orbitovascular Anatomy. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(2):180-5.
92. Martín N, Coll MD, García Arum J, Sánchez J, De Toledo, Treviño E, Guitart M, Gibernau GJJ. Retinoblastoma. *Annals d.Oftalmologia* 2001;9(2):74-92
93. Martínez-Ávalos A. Capítulo 16. Osteosarcoma. Protocolos técnicos. Cáncer en niños. Editores de textos mexicanos 2010. Pag 206-217.
94. Mastrangelo D, De Francesco S, Di Leonardo A, Lentini L, Hadjistilianou T. The retinoblastoma paradigm revisited. *Med Sci Monit*. 2008;14(12):RA231-40.
95. McDaid C, Hartley S, Bagnall AM, Ritchie G, Light K, Riemsma R Systematic review of effectiveness of different treatments for childhood retinoblastoma. *Health Technol Assess*. 2005;9(48):iii, ix-x, 1-145.
96. Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, Mertens AC, Donaldson SS, Stovall M, Hammond S, Yasui Y, Inskip PD. Second neoplasms in survivors of childhood cancer: findings from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *J Clin Oncol*. 2009;27(14):2356-62. Epub 2009 Mar 2
97. Meel R, Radhakrishnan V, Bakhshi S. Current therapy and recent advances in the management of retinoblastoma. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2012;33(2):80-8.

98. Mehta M, Sethi S, Pushker N, Kashyap S, Sen S, Bajaj MS, Ghose S. Retinoblastoma. Singapore Med J. 2012;53(2):128-35; quiz 136.
99. Melamud A, Palekar R, Singh A. Retinoblastoma. Am Fam Physician. 2006;73(6):1039-44.
100. Merchant TE, Gould CJ, Hilton NE, Kun LE, Rodríguez-Galindo C, Pratt CB, Wilson MW, Haik B. Ocular preservation after 36 Gy external beam radiation therapy for retinoblastoma. J Pediatr Hematol Oncol. 2002;24(4):246-9.
101. National Cancer Institute [online]. 10 Octubre 2012. [Citado el 18 de Octubre 2012] Disponible en URL: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/retinoblastoma/HealthProfessional/page5>
<http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/retinoblastoma/HealthProfessional/page6>
<http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/retinoblastoma/HealthProfessional/page7>
102. National Institute for Health Clinical Excellence. Guideline CG27 Referral for suspected cancer. November 2005. <http://guidance.nice.org.uk/CG27/NICEGuidance/pdf/English> www.nice.org.uk/CG027
103. Cancer in children and young people. In: New Zealand Guidelines Group. Suspected cancer in primary care: guidelines for investigation, referral and reducing ethnic disparities. Wellington (NZ): New Zealand Guidelines Group (NZGG); 2009. p. 129-42.
104. Orjuela MA, Titievsky L, Liu X, Ramirez-Ortiz M, Ponce-Castaneda V, Lecona E, Molina E, Beaverson K, Abramson DH, Mueller NE. Fruit and vegetable intake during pregnancy and risk for development of sporadic retinoblastoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14(6):1433-40.
105. Perez PF, Arroyo YM, Ayón CM, Acevedo GP. Características clínicas y tratamiento del retinoblastoma. Rev Mex Oftalmol; 2007; 81(1):21-24
106. Piña Y, Boutrid H, Murray TG, Wolfe SQ, Scheffler AC, Houston SK, Moftakhar R, Fernandes CE, Reichbach J, Aziz HA, Markoe AM, Aziz-Sultan MA. Ophthalmic vasculature alterations following systemic chemotherapy and periocular Carboplatin treatment of advanced retinoblastoma. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2010;47 Online:e1-5. doi: 10.3928/01913913-20100920-04.
107. Pochop P, Darsova D, Kukacka J, Tesfaye H, Vajner L, Uhlik J, Kodetová D, Malis J, Dotrelova D. Intravitreal carboplatin concentration and area under concentration versus time curve after intravitreal and periocular delivery. Eur J Ophthalmol. 2010;20(4):745-751. [Epub ahead of print]
108. Puig MM, Alert SJ, Melgares RM, Santos SD, Reno CJ. Tratamiento de los retinoblastomas. Resultados y seguimiento en un periodo de 25 años. Rev. Cubana Oncol 2001;17(2):84-8
109. Rangel-Charqueño MG, Ordaz-Favila JC, Juárez-Echenique JC. Salvamento ocular en retinoblastoma. Rev Mex Oftalmol; Mayo-Junio 2004; 78(3): 111-117
110. Rodríguez-Galindo C, Wilson MW, Haik BG, Merchant TE, Billups CA, Shah N, Cain A, Langston J, Lipson M, Kun LE, Pratt CB. Treatment of intraocular retinoblastoma with vincristine and carboplatin. J Clin Oncol. 2003;21(10):2019-25.
111. Ryan Stephen J., Hinton, David R. Retina: Basic science, inherited retinal disease, and tumors: Volumen 1 Part 2 Tumors of the Retina, Choroid, and Vitreous Section 1 Tumors of the Retina. Chapter 22. Retinoblastoma. Elsevier/Mosby 2006 4ta edition.
112. Sameer B, Radhika B. Genetics and Management of retinoblastoma. J Indian Assoc Pediatr Surg. 2007;12(3):109-115
113. Sastre X, Chantada GL, Doz F, Wilson MW, de Davila MT, Rodríguez-Galindo C, Chintagumpala M, Chévez-Barrios P; International Retinoblastoma Staging Working Group. Proceedings of the Consensus Meetings From the International Retinoblastoma Staging Working Group on the Pathology Guidelines for the Examination of

- Enucleated Eyes and Evaluation of Prognostic Risk Factors in Retinoblastoma Arch Pathol Lab Med. 2009;133(8):1199-202.
- 114.Schiavetti A, Hadjistilianou T, Clerico A, Bonci E, Ragni G, Castello MA. Conservative therapy in intraocular retinoblastoma: response/recurrence rate. J Pediatr Hematol Oncol. 2005;27(1):3-6.
 - 115.Schmack I, Hubbard GB, Kang SJ, Aaberg TM Jr, Grossniklaus HE. Ischemic necrosis and atrophy of the optic nerve after periocular carboplatin injection for intraocular retinoblastoma.Am J Ophthalmol. 2006;142(2):310-5.
 - 116.Schueler AO, Hosten N, Bechrakis NE, Lemke AJ, Foerster P, Felix R, Foerster MH, Bornfeld N High resolution magnetic resonance imaging of retinoblastoma. Br J Ophthalmol. 2003;87(3):330-5.
 - 117.Shah PK, Kalpana N, Narendran V, Ramakrishnan M. Severe aseptic orbital cellulitis with subtenon carboplatin for intraocular retinoblastoma. Indian J Ophthalmol. 2011;59(1):49-51.
 - 118.Shields CL, Honavar SG, Meadows AT, Shields JA, Demirci H, Naduvilath TJ. Chemoreduction for unilateral retinoblastoma. Arch Ophthalmol. 2002;120(12):1653-8.
 - 119.Shields CL, Honavar SG, Meadows AT, Shields JA, Demirci H, Singh A, Friedman DL, Naduvilath TJ. Chemoreduction plus focal therapy for retinoblastoma: factors predictive of need for treatment with external beam radiotherapy or enucleation. Am J Ophthalmol. 2002;133(5):657-64.
 - 120.Shields CL, Mashayekhi A, Au AK, Czyz C, Leahey A, Meadows AT, Shields JA.. The International Classification of Retinoblastoma predicts chemoreduction success. Ophthalmology 2006; 113:2276-2280
 - 121.Shields CL, Mashayekhi A, Cater J, Shelil A, Meadows AT and Shields JA. Chemoreduction for retinoblastoma: analysis of tumor control and risks for recurrence in 457 tumors. Trans Am Ophthalmol Soc 2004; 138(3):329-37.
 - 122.Shields CL, Meadows AT, Leahey AM, Shields JA. Continuing challenges in the management of retinoblastoma with chemotherapy. Retina. 2004;24(6):849-62.
 - 123.Shields CL, Palamar M, Sharma P, Ramasubramanian A, Leahey A, Meadows AT, Shields JA. Retinoblastoma regression patterns following chemoreduction and adjuvant therapy in 557 tumors. Arch Ophthalmol. 2009;127(3):282-90.
 - 124.Shields CL, Ramasubramanian A, Thangappan A, Hartzell K, Leahey A, Meadows AT, Shields JA. Chemoreduction for group E retinoblastoma: comparison of chemoreduction alone versus chemoreduction plus low-dose external radiotherapy in 76 eyes. Ophthalmology. 2009;116(3):544-551.e1. Epub 2009 Jan 20.
 - 125.Shields CL, Shields JA. Diagnosis and management of retinoblastoma. Cancer Control. 2004;11(5):317-27. Review.
 - 126.Shin JY, Kim JH, Yu YS, Khwarez SI, Choung HK, Shin HY, Ahn HS. Eye-preserving therapy in retinoblastoma: prolonged primary chemotherapy alone or combined with local therapy. Korean J Ophthalmol. 2010;24(4):219-24. Epub 2010 Aug 3.
 - 127.Sony HC, Patel SB, Goswami KG, Gohil Y. Pictorial essay:USG of retinoblastoma Indian J Radiol Imaging 2006;16:657-68
 - 128.Stannard C, Sealy R, Hering E, Hough J, Knowles R, Lecuona K, Reddi VB. Postenucleation orbits in retinoblastoma: treatment with 125I brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002 1;54(5):1446-54.
 - 129.Trincado MA, López GJ, Gonzalez NM, Villaseca DE, Roizen BA, Manuei MD, Diaz J, Villaroel CM, Henriquez VA, Latorre LJ, Galano TS. Retinoblastoma en pediatría, experiencia en un hospital pediátrico. Rev Chil Pediatr 2008;79(6):614-622.

130. Uusitalo MS, Van Quill KR, Scott IU, Matthay KK, Murray TG, O'Brien JM. Evaluation of chemoprophylaxis in patients with unilateral retinoblastoma with high-risk features on histopathologic examination. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(1):41-8.
131. Willshaw H. Retinoblastoma. The Royal College of Ophthalmologists. Focus. Winter 2006 <http://www.rcophth.ac.uk/page.asp?section=355§ionTitle=Focus+Articles>
132. Yang IH, Kuo HK, Chen YJ, Lee JJ, Lin SA. Review of 20 years' clinical experience with retinoblastomas in southern Taiwan. *Chang Gung Med J*. 2008 ;31(5):484-91.
133. Yu CL, Tucker MA, Abramson DH, Furukawa K, Seddon JM, Stovall M, Fraumeni JF Jr, Kleinerman RA. Cause-specific mortality in long-term survivors of retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(8):581-91. Epub 2009 Apr 7.
134. Zage PE, Reitman AJ, Seshadri R, Weinstein JL, Mets MB, Zeid JL, Greenwald MJ, Strauss LC, Goldman S. Outcomes of a two-drug chemotherapy regimen for intraocular retinoblastoma *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(3):567-72.
135. Zhao J, Dimaras H, Massey C, Xu X, Huang D, Li B, Chan HS, Gallie BL. Pre-enucleation chemotherapy for eyes severely affected by retinoblastoma masks risk of tumor extension and increases death from metastasis. *J Clin Oncol*. 2011 Mar 1;29(7):845-51. Epub 2011 Jan 31.

8. AGRADECIMIENTOS.

El grupo de trabajo manifiesta su sincero agradecimiento a quienes hicieron posible la elaboración de esta guía, por contribuir en la planeación, la movilización de los profesionales de salud, la organización de las reuniones y talleres, la integración del grupo de trabajo, la realización del protocolo de búsqueda y la concepción del documento, así como su solidaridad institucional.

Instituto Mexicano de Seguro Social / IMSS

NOMBRE	CARGO/ADSCRIPCIÓN
Srita. Luz María Manzanares Cruz	Secretaría División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
Sr. Carlos Hernández Bautista	Mensajería División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE

9. COMITÉ ACADÉMICO.

Instituto Mexicano del Seguro Social, División de Excelencia Clínica Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad / CUMAE

Dr. José de Jesús González Izquierdo	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dr. Arturo Viniegra Osorio	Jefe de la División de Excelencia Clínica
Dra. Laura del Pilar Torres Arreola	Jefa de Área de Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica
Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez	Jefa de Área de Innovación de Procesos Clínicos
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa de Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dra. Judith Gutiérrez Aguilar	Jefe de Área Médica
Dra. María Luisa Peralta Pedrero	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Antonio Barrera Cruz	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Yuribia Karina Millán Gámez	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. María Antonia Basavilvazo Rodríguez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Juan Humberto Medina Chávez	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Gloria Concepción Huerta García	Coordinadora de Programas Médicos
Lic. Ana Belem López Morales	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Coordinador de Programas
Lic. Abraham Ruiz López	Analista Coordinador
Lic. Ismael Lozada Camacho	Analista Coordinador

10. DIRECTORIO SECTORIAL Y DEL CENTRO DESARROLLADOR

Directorio sectorial.

Secretaría de Salud / SSA

Mtro Salomón Chertorivski Woldenberg

Secretario de Salud

Instituto Mexicano del Seguro Social / IMSS

Mtro. Daniel Karam Toumeh

Director General del IMSS

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado / ISSSTE

Mtro. Sergio Hidalgo Monroy Portillo

Director General del ISSSTE

Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia / DIF

Lic. María Cecilia Landerreche Gómez Morín

Titular del DIF

Petróleos Mexicanos / PEMEX

Dr. Juan José Suárez Coppel

Director General de PEMEX

Secretaría de Marina / SEMAR

Almirante Mariano Francisco Saynez Mendoza

Secretario de Marina

Secretaría de la Defensa Nacional / SEDENA

General Guillermo Galván Galván

Secretario de la Defensa Nacional

Consejo de Salubridad General / CSG

Dr. Enrique Ruelas Barajas

Secretario del Consejo de Salubridad General

Directorio institucional.

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Santiago Echevarría Zuno

Director de Prestaciones Médicas

Dr. Fernando José Sandoval Castellanos

Titular de la Unidad de Atención Médica

Dr. José de Jesús González Izquierdo

Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Dra. Leticia Aguilar Sánchez

Coordinadora de Áreas Médicas

Dr. Arturo Viniegra Osorio

División de Excelencia Clínica

11. COMITÉ NACIONAL DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Dr. Germán Enrique Fajardo Dolci	Presidente
Subsecretario de Integración y Desarrollo del Sector Salud	
Dr. Pablo Kuri Morales	Titular
Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud	
Dr. Romeo Rodríguez Suárez	Titular
Titular de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad	
Mtro. David García Junco Machado	Titular
Comisionado Nacional de Protección Social en Salud	
Dr. Alfonso Petersen Farah	Titular
Secretario Técnico del Consejo Nacional de Salud	
Dr. David Kershenobich Stalnikowitz	Titular
Secretario del Consejo de Salubridad General	
Dr. Pedro Rizo Ríos	Titular
Director General Adjunto de Priorización del Consejo de Salubridad General	
General de Brigada M. C. Ángel Sergio Olivares Morales	Titular
Director General de Sanidad Militar de la Secretaría de la Defensa Nacional	
Vicealmirante Servicio de Sanidad Naval, M. C. Urólogo Rafael Ángel Delgado Nieto	Titular
Director General Adjunto de Sanidad Naval de la Secretaría de Marina, Armada de México	
Dr. Santiago Echevarría Zuno	Titular
Director de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social	
Dr. José Rafael Castillo Arriaga	Titular
Director Médico del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado	
Dr. Víctor Manuel Vázquez Zárate	Titular
Subdirector de Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos	
Lic. Guadalupe Fernández Vega AlbaFull	Titular
Directora General de Rehabilitación y Asistencia Social del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia	
Dra. Martha Griselda del Valle Cabrera	Titular
Directora General de Integración Social del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia	
Dr. José Meljem Moctezuma	Titular
Comisionado Nacional de Arbitraje Médico	
Dr. Francisco Hernández Torres	Titular
Director General de Calidad y Educación en Salud	
Dr. Francisco Garrido Latorre	Titular
Director General de Evaluación del Desempeño	
Lic. Juan Carlos Reyes Oropeza	Titular
Directora General de Información en Salud	
M en A María Luisa González Rétiz	Titular y Suplente del presidente del CNGPC
Directora General del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud	
Dr. Norberto Treviño García Manzo	Titular 2012-2013
Secretario de Salud y Director General del OPD de los Servicios de Salud de Tamaulipas	
Dr. Germán Tenorio Vasconcelos	Titular 2012-2013
Secretario de Salud en el Estado de Oaxaca	
Dr. Jesús Frago Bernal	Titular 2012-2013
Secretario de Salud y Director General del OPD de los Servicios de Salud de Tlaxcala	
Dr. David Kershenobich Stalnikowitz	Titular
Presidente de la Academia Nacional de Medicina	
Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo	Titular
Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía	
Dra. Mercedes Juan López	Asesor Permanente
Presidente Ejecutivo de la Fundación Mexicana para la Salud	
Dra. Sara Cortés Bargalló	Asesor Permanente
Presidenta de la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina	
Dr. Francisco Bañuelos Téllez	Asesor Permanente
Presidente de la Asociación Mexicana de Hospitales	

Ing. Ernesto Dieck Assad

Presidente de la Asociación Nacional de Hospitales Privados

Dr. Sigfrido Rangel Fraustro

Presidente de la Sociedad Mexicana de Calidad de Atención a la Salud

Dra. Mercedes Macías Parra

Presidenta de la Academia Mexicana de Pediatría

Dr. Esteban Hernández San Román

Director de Evaluación de Tecnologías en Salud, CENETEC

Asesor Permanente

Asesor Permanente

Invitado

Secretario Técnico