



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**  
**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**"EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TERMOQUIMIOTERAPIA APLICADA 2 A 4 H DESPUÉS DE LA  
QUIMIOTERAPIA CONTRA LA APLICACIÓN 48 H DESPUÉS DE LA QUIMIOTERAPIA  
EN NIÑOS CON RETINOBLASTOMA"**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO  
DEL CURSO DE POSGRADO EN LA ESPECIALIDAD DE  
OFTALMOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:**

**DRA. VELIA BORREGO MONTOYA**

**TUTOR DE TESIS:**

**DRA. VANESSA BOSCH CANTO**

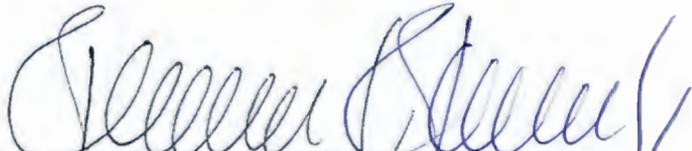
**COTUTOR DE TESIS:**

**DR. JUAN CARLOS ORDAZ FAVILA**

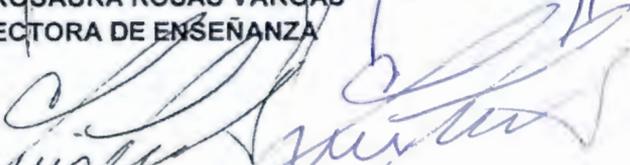


**MÉXICO, D.F. ENERO 2013**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TERMOQUIMIOTERAPIA APLICADA 2 A 4 HORAS DESPUÉS DE LA QUIMIOTERAPIA CONTRA LA APLICACIÓN 48 HORAS DESPUÉS DE LA QUIMIOTERAPIA EN NIÑOS CON RETINOBLASTOMA**



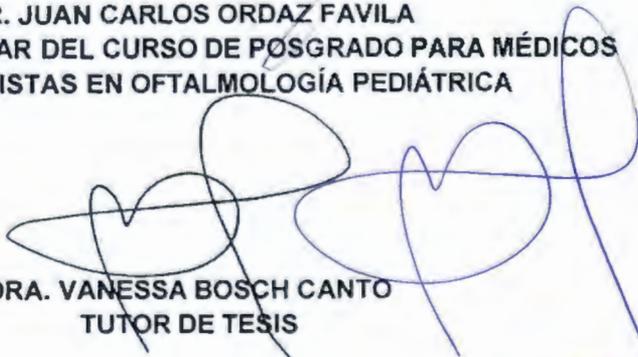
**DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA**



**DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. JUAN CARLOS ORDAZ FAVILA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO PARA MÉDICOS  
ESPECIALISTAS EN OFTALMOLOGÍA PEDIÁTRICA**



**DRA. VANESSA BOSCH CANTO  
TUTOR DE TESIS**



**DR. JUAN CARLOS ORDAZ FAVILA  
COTUTOR DE TESIS**



**ÍNDICE**

1. RESUMEN	3
2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	3
3. MARCO TEÓRICO	3
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
4. JUSTIFICACIÓN	9
5. OBJETIVOS	10
6. HIPÓTESIS	10
7. MATERIAL Y MÉTODOS	10
DISEÑO DEL ESTUDIO	10
POBLACIÓN OBJETIVO Y ELEGIBLE	10
CRITERIOS DE SELECCIÓN	10
RECURSOS HUMANOS	11
RECURSOS MATERIALES	11
TAMAÑO DE MUESTRA	11
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	11
VARIABLES DE DESENLACE	12
8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	13
9. CONSIDERACIONES ÉTICAS	13
10. FACTIBILIDAD	13
11. CRONOGRAMA	13
12. RESULTADOS PRELIMINARES	13
13. CONCLUSIONES	15
14. BIBLIOGRAFÍA	16
15. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	18

## RESUMEN

**Antecedentes:** El retinoblastoma (RB) es el tumor maligno intraocular más frecuente en edad pediátrica. En México el RB es el segundo tumor más importante en la edad pediátrica. Se presentan aproximadamente 24 casos por millón de personas. El 45.8 % de los RB del país son tratados en el Instituto Nacional de Pediatría. La tasa de mortalidad de este tumor sin tratamiento es del 99%. El tratamiento definitivo del RB es la enucleación, que implica la extracción del globo ocular y lo más posible de nervio óptico. En los últimos años se ha utilizado la terapia combinada de quimioterapia junto con la aplicación local de láser. Este procedimiento se conoce como termoquimioterapia. Este procedimiento ha mejorado el salvamiento ocular, sin embargo, el tiempo transcurrido entre la quimioterapia y la terapia local no está bien establecida.

**Objetivo:** Evaluar la frecuencia de los diferentes tipos de regresión del retinoblastoma después del tratamiento con termoquimioterapia.

**Diseño del estudio.** Ensayo Clínico Aleatorizado, de brazos paralelos, simple ciego.

**Método:** Los pacientes se distribuirán al azar en 2 grupos en forma estratificada de acuerdo al estadio del tumor y en bloques balanceados. Para el grupo I se iniciará la inducción de quimioterapia 48 hrs previo al tratamiento local con láser. Para el grupo II la inducción se hará 2 hrs previas al tratamiento con láser. El esquema de quimioterapia es el mismo para los 2 grupos. El tratamiento ocular consiste en la aplicación de láser transpupilar bajo anestesia general al tumor. Para el análisis estadístico, se comparará el porcentaje de enucleación en cada grupo por medio de  $\chi^2$  de Pearson y la agudeza visual mediante prueba de Wilcoxon de sumas y rangos.

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En el tratamiento con un esquema triple de quimioterapia (vincristina, etopósido y carboplatino) en niños con retinoblastoma, ¿el salvamiento ocular y la visión son mejores cuando se aplica láser 2 a 4 horas después de la aplicación de los medicamentos comparada a la aplicación aproximadamente 48 horas después?

## MARCO TEÓRICO

### GENERALIDADES

El retinoblastoma (RB) es el tumor maligno intraocular más frecuente en edad pediátrica. La incidencia de este tumor en los Estados Unidos es de 350 a 500 casos nuevos por año.<sup>(1)</sup> Su distribución es mundial. No hay predilección por género. El 95% de los casos se diagnostican antes de los 5 años de edad.<sup>(2)</sup>

La edad media de diagnóstico es a los 18 meses, diagnosticándose en forma más temprana en los casos bilaterales (12 meses) que en los unilaterales (24 meses), siendo muy poco frecuente

en los recién nacidos y a partir de los 5-6 años de edad, sin embargo se ha publicado algún caso en el adulto. <sup>(3)</sup>

## SITUACIÓN NACIONAL

En México el RB es el segundo tumor más importante en la edad pediátrica. Se presentan aproximadamente 24 casos por millón de personas. <sup>(4)</sup> Se estima que la incidencia de esta enfermedad es mayor en países en desarrollo. Así mismo, es frecuente la presentación en estadios avanzados. En países como el nuestro, se han identificado factores determinantes para que el niño acuda a consulta tardíamente; entre ellos están: un nivel escolar bajo de la madre y la carencia de accesos a los servicios de salud. <sup>(5)</sup>

En el año 2004, Leal et al publicaron 500 casos de retinoblastoma en nuestro país, donde observaron que se diagnosticaban tumores en estadios más avanzados. <sup>(6)</sup> El 6 % estaban limitados a retina, el 53.3 % se encontraban confinados al globo ocular, el 20.6% en la órbita y el 12.1% presentaban enfermedad metastásica.

El 45.8 % de los RB del país son tratados en el Instituto Nacional de Pediatría. <sup>(6)</sup>

## GENÉTICA

El RB ocurre tanto de forma hereditaria como esporádica. Aproximadamente el 60% de los pacientes tienen la forma germinal o hereditaria que es más agresiva, se presenta a edades más tempranas y en un 90% de los casos es bilateral; se hereda de forma autosómica dominante, con penetrancia del 80 al 90%. En los niños diagnosticados con este tumor, es obligatorio revisar a los padres y hermanos. En contraste, la forma somática de la enfermedad es unilateral y no tiene patrón hereditario. <sup>(7)</sup>

El gen RB1 es de los más estudiados en la actualidad. La inactivación de ambas copias del gen da como resultado el desarrollo del tumor. Esto conlleva a afirmar que el gen RB1 funciona como un gen supresor, inhibiendo la división celular descontrolada. <sup>(5)</sup> El gen se encuentra en el cromosoma 13q14. Este fue clonado por primera vez en 1986. Su tamaño es grande, mide 180 kb. Contiene 27 exones. <sup>(8)</sup>

La proteína que es codificada por este gen es esencial para el desarrollo de la retina. Sin embargo, otros tejidos también expresan esta proteína RB.

Por ejemplo, se ha implicado en la diferenciación de eritrocitos, monocitos, neuronas, fibras del cristalino, músculo esquelético y hueso. <sup>(8)</sup>

Para que se desarrolle el tumor deben existir mutaciones en el gen. Existe mucha variabilidad tanto en la penetrancia como en la expresividad del RB. Esto se debe a que se han encontrado diversas mutaciones. En un metaanálisis se encontraron más de 900 mutaciones capaces de inactivar el gen. <sup>(9)</sup> A la fecha se han reportado todo tipo de alteraciones como: deleciones, inserciones, transiciones en regiones CpG y mutaciones puntuales. Estas últimas son las más frecuentes y equivalen al 50%. <sup>(10)</sup>

Macías et al estudiaron 48 familias no relacionadas, en México, en las que algún miembro presentaba el tumor. Ellos reportaron 13 diferentes mutaciones en 14 pacientes, de las cuales 6 eran nuevas. También refieren que el patrón epidemiológico en nuestro país es diferente a lo reportado en la literatura: La edad de inicio en los RB unilaterales, era en menores de un año en el 51.9%. Mientras que los bilaterales se presentan en menores de 6 meses en el 37%. <sup>(11)</sup>

En 1983 se describieron tres patrones de expresión para los genes de RB: <sup>(12)</sup>

1.- RB clásico. Que puede ser uni o bilateral

2.- Retinoma, que es una lesión benigna en la retina, que se manifiesta como una mancha gris, traslúcida, que protruye en el vítreo con calcificaciones en el 75% de los casos. Se acompaña de migración y proliferación del epitelio pigmentario de la retina en el 60%. Se propone que se trata de una regresión espontánea del tumor.

3.-Degeneración en embalsado de la retina. Esta es observada en dos de tres portadores del gen RB1. <sup>(12)</sup>

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En cuanto a los hallazgos oftalmológicos, los signos de retinoblastoma varían en cada paciente, siendo el de presentación más frecuente la leucocoria.

Otro signo frecuente es el estrabismo, en especial cuando hay involucro del área macular. También pueden presentarse fenómenos inflamatorios y glaucoma. Modos de presentación menos frecuente comprenden proptosis, pseudohipopion, hemorragia vítrea y metástasis distantes. <sup>(12)</sup>

La enfermedad detectada tempranamente está confinada a la retina. En los pacientes con RB avanzado encontramos afectación de todo el globo ocular y la órbita. De aquí, se pueden originar metástasis a sistema nervioso central a través del nervio óptico y líquido cefalorraquídeo. A nivel cerebral, estas metástasis se manifiestan como un tumor parenquimatoso. <sup>(13)</sup>

En los niños con medios oculares transparentes, el tumor aparece como una masa retiniana simple o multifocal, de color rosado, blanda, redondeada, con neo vascularización y que puede crecer sobre la retina o por debajo de ella. Así mismo, se pueden apreciar siembras tumorales por debajo de la retina sensorial o siembras que flotan en el vítreo. En pacientes con RB y medios oculares turbios, debido a hemorragia vítrea, desprendimiento de retina o reacción inflamatoria que impiden la visualización directa, es determinante el uso del examen ultrasonográfico. <sup>(13)</sup>

Ecográficamente, el modo A se caracteriza por una estructura irregular de alta reflectividad. En el modo B, se aprecia una masa ecogénica dependiente de retina, con apariencia irregular, en forma de domo con convexidad hacia el vítreo. La reflectividad interna varía según el contenido de calcio dentro del tumor. El diámetro anteroposterior de estos ojos es normal. <sup>(13)</sup>

## HISTOPATOLOGÍA

En la histopatología vemos que el retinoblastoma es un tumor neuroblástico maligno indiferenciado, compuesto de células con grandes núcleos hiper cromáticos y escaso citoplasma. Los tumores más diferenciados se caracterizan por la presencia de las rosetas y "fleurettes". Las rosetas de Flexner-Wintersteiner consisten en células columnares dispuestas de forma circular alrededor de un centro claro. Estas rosetas son muy características del retinoblastoma, pero también se pueden ver en otros tumores oculares como el medulloepitelioma.

Las rosetas de Homer-Wright consisten en células dispuestas de forma radial alrededor de una maraña de fibras neurales, pero también se pueden encontrar en neuroblastomas,

meduloblastomas y meduloepiteliomas. Las "fleurettes" están compuestas por grupos de células tumorales con prolongaciones eosinofílicas arciformes, que atraviesan la membrana celular confiriéndole un aspecto fenestrado.

Un signo casi patognomónico del retinoblastoma es la presencia de calcificaciones, como resultado de la necrosis del tumor.

El retinoblastoma tiene dos patrones principales de crecimiento:

1. **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.

2. **Tumor exofítico:** el tumor crece hacia el espacio subretiniano, desprendiendo la retina. Su infiltración no implica un mayor riesgo de metástasis.

3. **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 vítreo, sin masa tumoral detectable por oftalmoscopia, ecografía o TAC, que hace que se diagnostique erróneamente de uveítis o endoftalmítis. Generalmente es unilateral, de aparición tardía (5-10 años) y sin historia familiar de retinoblastoma. <sup>(14)</sup>

## CLASIFICACIÓN

En el 2003 se acordó una nueva clasificación del RB, con la finalidad de que fuera más simple y que se adaptara más fácil a las nuevas modalidades de tratamiento. La clasificación anterior, conocida como Reese-Elsworth, fue creada en 1960 cuando el tratamiento principal era con radiación externa. Esta clasificación se basa en la localización, el tamaño y la multifocalidad de los tumores. Pero no toma en cuenta siembras retinianas o vítreas. <sup>(15)</sup>

La nueva clasificación se conoce como: Clasificación Internacional para Retinoblastoma (CIR). En ella se toma en cuenta el tamaño del tumor, pero tienen más importancia la presencia de siembras vítreas o subretinianas. Cuenta con 5 categorías:

A: Tumores pequeños, menores de 3 mm de grosor o dimensión basal.

B: Tumores mayores de 3 mm, cuya localización se encuentre a 3 o menos mm de la foveola o a menos de 1.5 mm del disco óptico o que presente líquido subretiniano cuyo diámetro sea menor de 3 mm a partir del margen del tumor.

C: Retinoblastoma con siembras

C1: Retinoblastoma con siembras subretinianas a menos de 3mm.

C2: Retinoblastoma con siembras vítreas a menos de 3 mm.

C3: Siembras vítreas y subretinianas a menos de 3 mm del retinoblastoma.

D: Retinoblastoma con siembras difusas

D1: Siembras subretinianas a más de 3 mm del retinoblastoma.

D2: Siembras vítreas a más de 3 mm del retinoblastoma.

D3: Siembras vítreas y subretinianas a más de 3 mm del retinoblastoma.

E: Retinoblastoma extenso, que ocupa más del 50% de la cavidad ocular. Puede acompañarse de glaucoma neovascular y/o medios opacos debido a hemorragia de la cámara anterior, del vítreo o del espacio subretiniano.

En este inciso, también entran los tumores con invasión post-laminar de nervio óptico, coroides, esclera, órbita o cámara anterior.

Esta nueva clasificación intenta dar un pronóstico en cuanto al éxito del tratamiento, principalmente de la termoquimioterapia (TQT) según el estadio de la enfermedad. Los pacientes con clasificación A, B y C tienen una mayor probabilidad de controlar el tumor y conservar el globo ocular. Esto sin recurrir a la radiación externa. Sin embargo, para los pacientes en estadio D se prevé que el 50 % van a requerir radiación externa o enucleación. Y para el E todos van a terminar en enucleación. <sup>(15)</sup>

## TRATAMIENTO

La tasa de mortalidad de este tumor sin tratamiento es del 99%. <sup>(16)</sup> Su tratamiento resulta un gran desafío en esta época. Se han descrito diversas formas para combatir a este tipo de tumor. La meta principal en el tratamiento de retinoblastoma es salvar la vida del infante. La segunda meta es el salvamiento del órgano y en tercer lugar está la preservación de la mejor visión posible.

En el intento de lograr estos objetivos se han combinado distintos tipos de tratamientos. El tratamiento definitivo del RB es la enucleación, que implica la extracción del globo ocular y lo más posible de nervio óptico. <sup>(17)</sup> Indicar esta cirugía es la decisión más difícil para todo oftalmólogo. <sup>(17)</sup> Las consecuencias más importantes de esta cirugía son evidentemente a nivel visual, cosmético y psicológico, debido a la mutilación.

Durante la mayor parte del siglo XX los pilares terapéuticos para el RB eran la enucleación y la radiación externa. Esta última, favorece el incremento de segundas neoplasias. Abramson et al, definieron la magnitud de este riesgo: un aumento de segundas neoplasias en un 10% por cada década de vida (18). Además la radiación externa conlleva efectos adversos como atrofia del hueso temporal, defectos en el crecimiento de la cara, queratoconjuntivitis sicca de difícil manejo, opacidad corneal, catarata, retinopatía por radiación, alteraciones endócrinas (por irradiación de la glándula pituitaria), etc. <sup>(19)</sup>

A partir de los años 90, se comenzaron a explorar otras modalidades terapéuticas que se basan en la quimioterapia y que tienen como finalidad la de conservar el órgano ocular y la mayor cantidad de visión posible.

Sin embargo, la quimioterapia como única terapia, logra controlar el tumor en solamente 8% de los casos. <sup>(20)</sup> En reportes anteriores, Shields et al reportaron que después de 3 años de haber finalizado la quimioterapia, el 51% de los ojos tratados van a presentar alguna recurrencia. <sup>(20)</sup>

Por otro lado, la termoterapia o terapia transpupilar (TT), se comenzó a utilizar como terapia alterna para el RB. La TT utiliza un láser infrarrojo de 810 nm que se coloca directamente sobre la lesión con la intención de destruir el tumor. Este láser tiene un alcance de hasta 4 mm de profundidad y presenta la conveniencia de alcanzar tumores localizados en polo posterior y ecuador. <sup>(21)</sup> La aplicación de este haz de láser va a dar como consecuencia una cicatriz coriorretiniana, que puede traducirse en un escotoma en el campo visual. Este tratamiento fue utilizado por primera vez en 1982 por Lagendijk en el melanoma coroideo. (21)

Actualmente se utilizan terapias combinadas. <sup>(22)</sup> Las modalidades terapéuticas para el RB son la quimioterapia, la radioterapia, la TT, la braquiterapia y la crioterapia. La combinación más empleada es la TT junto con el esquema de quimioterapia.

Los primeros estudios que reportaron la sinergia de la quimioterapia y la terapia local fueron publicados en 1998 por Murphree. La termoquimioterapia (TQT) consiste en la colocación de láser transpupilar asociado a la aplicación de carboplatino intravenoso. <sup>(23)</sup> La indicación

esencial de la TQT es para tumores pequeños y medianos, preferentemente con localización posterior al ecuador. <sup>(23)</sup>

Este procedimiento se sustenta en que la acción quimioterapéutica del carboplatino se potencializa cuando el retinoblastoma es calentado. Se cree que la aplicación del láser es útil de 24 a 48 horas posteriores a iniciar el tratamiento sistémico.

El objetivo de la quimioterapia es reducir el tamaño del tumor, mientras que con TT se busca consolidarlo. Esta sinergia en el tratamiento aumenta el porcentaje de salvamiento ocular de manera considerable.

En distintos estudios tenemos porcentajes de salvamiento de cerca el 95%. No obstante, el éxito en el control del tumor no es uniforme y podemos encontrar recurrencias del tumor. <sup>(24)</sup>

Entre los factores que influyen en la respuesta al tratamiento están el número y el tamaño del tumor, su localización dentro del globo ocular, la presencia de siembras vítreas o subretinianas y si la enfermedad es uni o bilateral. <sup>(24)</sup>

La TT utiliza un láser infrarrojo de 810 nm que calienta el tumor a 45 grados con la intención de ocasionar apoptosis. Sin embargo, existen muchas variables del tratamiento de TQT que cambian según el centro y el médico que los aplica, por ejemplo, el tiempo que debe de transcurrir entre la aplicación del carboplatino y la TT es distinto en cada hospital. Otras variables son el tamaño del punto láser, la intensidad y la duración. <sup>(25)</sup> La quimioterapia utilizada para el retinoblastoma está en constante evolución. Cada institución utiliza un esquema diferente. Gallie et al utilizan 6 ciclos con vincristina, tenipósido, ciclosporina y carboplatino. Shields et al utilizan 6 ciclos con vincristina, etopósido y cisplatino. Murphree et al utilizan 3 sesiones de carboplatino, vincristina y etopósido. Greenwald et al utilizan solamente 2 medicamentos: etopósido y carboplatino. <sup>(25)</sup> Se sabe que el carboplatino es el medicamento que tiene mayor efecto, ya que tiene mayor penetración intraocular y mayor tiempo de vida media en el ojo. <sup>(26)</sup>

En nuestro hospital se utiliza un triple esquema de medicamentos: vincristina, etopósido y carboplatino. Se dan 6 sesiones con un intervalo de tiempo de 21 a 27 días entre cada sesión. Este esquema es bien tolerado por los pacientes con pocas repercusiones. <sup>(26)</sup>

La TT se da al mismo tiempo que la sesión de quimio o algunos días después. No existen 2 instituciones con el mismo protocolo para TQT. Las horas transcurridas entre la quimioterapia y la terapia local no está bien establecida.

Se sabe que las concentraciones de carboplatino intraocular se consideran aceptables hasta las 48 horas posteriores a su aplicación, sin embargo el tiempo en que alcanza su máxima concentración ocular es a las 2 horas de su impregnación.

La realización de la TQT requiere de la cooperación y la participación coordinada del oncólogo pediatra, oftalmólogo, anestesiólogo, y demás personal involucrado en el equipo de trabajo.

En el Instituto Nacional de Pediatría seguimos el siguiente protocolo de tratamiento: Se inicia la impregnación con carboplatino a las dosis correspondientes según edad peso. En un periodo de 2 a 4 horas después, se anestesia al paciente para la aplicación de la terapia con láser de Diodo de 810 nm por oftalmoscopia indirecta con mira de 1.2mm especial para termoterapia transpupilar (Iris medical). Se busca un cambio de coloración en el tumor utilizando un poder de láser de 500 a 800mW, la duración del tratamiento depende de la respuesta del tumor a la aplicación del láser y es de 2 minutos a 4 minutos por tumor tratado.

El retinoblastoma tratado adopta distintas formas, llamadas patrones de regresión. En el tipo 0 hay desaparición del tumor sin cicatriz. En el tipo 1 hay reducción del tumor con aspecto en queso cottage y alteración del epitelio pigmentario de la retina. El tipo II presenta reducción del tumor con coloración grisácea como carne de pescado. El tipo III presenta formas mixtas. El tipo IV hay destrucción del tumor quedando una cicatriz coriorretiniana. <sup>(15)</sup>

## **AGUDEZA VISUAL**

Expresa el mínimo ángulo de resolución. Es la medida de la capacidad del sistema visual de detectar correctamente objetos. <sup>(27)</sup> Mientras mejor sea la agudeza visual (AV) menor tamaño de los objetos, por lo que se usa principalmente como indicador de la magnitud de función visual. <sup>(28)</sup>

Existen muchos métodos para la toma de la agudeza visual. Cartillas con optotipos distintos como: letras, números, figuras y rayas. <sup>(29)</sup> Se debe elegir el tipo de acuerdo con el sujeto de estudio.

Para los niños de 0 a 3 años, se emplean las cartillas de Teller. <sup>(30, 31)</sup> Estas son una serie de cartillas en las que se utilizan frecuencias espaciales en las cuales va cambiando el número de rayas por centímetro. Son pruebas de mirada preferencial que permiten saber la cantidad de visión de los infantes preverbales; están validadas desde 1989. <sup>(32)</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El retinoblastoma es una neoplasia frecuente en los niños, susceptible a ser tratada adecuadamente. El tratamiento del retinoblastoma además de salvar la vida del niño va encaminado a salvar el ojo y la función visual.

El salvamiento ocular, permite conservar el globo ocular a pesar de la cantidad de visión. Al preservar el ojo, las órbitas mantienen la misma cantidad de volumen, por lo que el crecimiento de la cara se da de manera simultánea y homogénea. De esta manera se evitan asimetrías faciales importantes que pueden tener repercusiones psicológicas y sociales en estos niños.

El tratamiento con TQT es practicado en la gran mayoría de los centros hospitalarios, sin embargo el tipo y la forma de efectuarlo varía entre ellos. Los esquemas terapéuticos son heterogéneos. Ninguna institución sigue el mismo protocolo.

Existen muy pocos reportes acerca de la terapia de quimiorreducción en los diferentes estadios del retinoblastoma. Esto dificulta hacer comparaciones entre estudios. Las conclusiones pueden variar según el hospital, lo que dificulta valorar qué es mejor para el niño con retinoblastoma.

## **JUSTIFICACIÓN**

La termoquimioterapia es el método terapéutico más utilizado en este momento, sin embargo, el tiempo ideal en que se obtienen los mejores resultados no se ha precisado, lo que probablemente ha condicionado que los porcentajes de salvamiento varían dependiendo del centro hospitalario. Tenemos la impresión de que la TQT es mejor aplicarla 2 a 4 h después de la administración de la quimioterapia, específicamente del carboplatino, sin embargo no existe algún estudio clínico que conteste esta pregunta y tampoco existe una comparación entre los diferentes estadios del tumor

Se debe buscar la unificación en los criterios terapéuticos para no tener tanta discrepancia y conseguir mejores resultados terapéuticos, funcionales y estéticos por lo cual se diseñó el presente estudio.

La termoquimioterapia es el método terapéutico más utilizado en este momento. No se ha establecido cuál es el patrón de regresión tumoral más frecuente, lo cual es importante ya que algunos tipos tienen algún grado de actividad tumoral y otros presentan inactividad total.

## **OBJETIVO GENERAL**

Comparar la eficacia y seguridad en el tratamiento de niños con retinoblastoma cuando se aplica la TT de 2 a 4 horas después de la quimioterapia contra la aplicación de TT aproximadamente 48 h después de la quimioterapia.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Comparar el porcentaje de niños a los que se indica enucleación del ojo con aplicación de TT, de 2 a 4 horas después de la quimioterapia contra la aplicación de TT aproximadamente 48 h después.
2. Comparar la agudeza visual en niños a los que se aplica la TT, de 2 a 4 horas después de la quimioterapia contra la aplicación de TT aproximadamente 48 h después.
3. Describir la seguridad de la termoterapia en el tratamiento del retinoblastoma

## **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

1. Describir el estadio de tumor que mejor responde a estos esquemas de tratamiento.
2. Describir la localización del tumor que mejor responde a estos esquemas de tratamiento.
3. Establecer un modelo de predicción para la respuesta al tratamiento con termoquimioterapia.
4. Evaluar la frecuencia de los diferentes tipos de regresión del retinoblastoma después del tratamiento con termoquimioterapia.

## **HIPÓTESIS**

La aplicación de termoterapia de 2 a 4 horas después de la quimioterapia disminuye la frecuencia de enucleación y mejora la agudeza visual en comparación con la aplicación de termoterapia 48 hrs después de la aplicación de quimioterapia.

No existen complicaciones graves secundarias a la termoterapia.

## **MATERIAL Y MÉTODO**

### **Diseño del estudio**

Se trata de un Ensayo Clínico Aleatorizado, de brazos paralelos, simple ciego.

### **Población objetivo**

- Niños con diagnóstico de retinoblastoma

### **Población elegible**

- Pacientes con diagnóstico de retinoblastoma que acudan al Instituto Nacional de Pediatría de junio de 2010 a junio de 2013 y que sean candidatos para salvamiento ocular.

### **Criterios de Inclusión**

- Pacientes que tengan uno o varios tumores clasificados como A, B o C y cuya localización se encuentre en el ecuador o por detrás de este.

- Que acepten y firmen la carta de consentimiento informado

#### **Criterios de Exclusión**

- Pacientes con evidencia de invasión a sistema nervioso central por resonancia magnética
- En forma temporal, niños con contraindicación para la quimioterapia (proceso infeccioso intercurrente)

#### **Criterios de Eliminación**

- Pacientes sin posibilidad de continuar con seguimiento o que abandonen el tratamiento
- Pacientes que retiren el consentimiento
- Pacientes que no tengan un apego a las indicaciones médicas y citas a oncología y oftalmología

#### **Recursos Materiales**

- Equipo de Retcam3 para fotografías de fondo de ojo
- Equipo de láser para termoterapia
- Equipo y medicamentos para Quimioterapia

#### **Recursos Humanos**

- Oftalmólogos pediatras
- Oncólogo pediatra
- Anestesiólogo pediatra
- 

#### **Cálculo del tamaño muestral**

No tenemos publicaciones en que se describa la respuesta terapéutica en diferentes tiempos de la termoterapia, con base en el porcentaje de enucleación en los diferentes estudios y en la experiencia en el INP. Se estima una p de .85 para los pacientes tratados con TT dos horas después de la inducción de quimioterapia y una p de .65 para los pacientes tratados 48 hrs después. Se toma en cuenta un error  $\alpha$  de .05 y un error  $\beta$  de .2

Utilizando la fórmula para proporciones publicada por Florey C., tenemos: <sup>(41)</sup>

$$((1.96 + .84)^2 ((.85 * .15) + (.65 * .35))) / (.85 - .65)^2 = 69.58 \text{ ojos x grupo}$$

De acuerdo a la experiencia que tenemos en el servicio de Oftalmología, se considera un 5% más por posibles pérdidas al seguimiento, por lo cual consideramos 73 ojos por grupo. En total se requieren 146 ojos.

#### **DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO**

Al llegar el paciente con sospecha de retinoblastoma, se realiza un examen de fondo de ojo bajo dilatación pupilar. Aquí se establece la clasificación y la lateralidad del tumor. En caso de que el paciente cumpla con los criterios de selección, se distribuirán aleatoriamente en forma estratificada por bloques balanceados en dos grupos.

Para el grupo I se iniciará la inducción de quimioterapia 2 hrs previo al tratamiento local con láser. Para el grupo II la inducción se hará 48 hrs previas al tratamiento con láser.

El esquema de quimioterapia es el mismo para los 2 grupos y consiste en la aplicación de 3 medicamentos: El primero es etopósido a dosis de 5 mg/kg/día. El segundo es carboplatino a 19 mg/kg/día. El tercero es vincristina a 0.05 mg/kg/día. En ambos casos el tiempo "0" es cuando inicia la administración de carboplatino.

El tratamiento con TT consiste en la aplicación de láser transpupilar bajo anestesia general a cada tumor. El spot es de 2 mm y el poder oscila entre 400 y 600 mW. La duración depende del tamaño y la respuesta de cada tumor. Se busca "blanquear el tumor", lo que se traduce en un cambio de coloración del tumor de rosa pálido a blanco. Las sesiones de TQT se realizan cada 28 días hasta completar 6 aplicaciones de quimioterapia.

El éxito en la disminución del tamaño del tumor se valorará mediante control con fotografías de fondo de ojo (Retcam3). Estas se tomarán cada vez que el paciente entre a quirófano para aplicación de láser. La agudeza visual se determinará mediante las cartillas de Teller cada 28 días. A los 9 meses se tomarán fotografías y se medirá la agudeza visual final. En estas fotografías se valorarán los patrones de regresión que haya presentado el tumor y se clasificarán.

Los doctores VBC y JCJE efectuarán la aplicación de termoterapia. El Dr. JCOF evaluará la evolución de los pacientes y decidirá cuando se practica la enucleación sin tener conocimiento del grupo a que pertenecen los pacientes. La medición de la agudeza visual se hará por los residentes del Servicio sin que tengan conocimiento del grupo a que pertenecen los pacientes.

#### VARIABLES DE DESENLACE

- Salvamiento ocular: se tomará en cuenta el tamaño del tumor mediante el seguimiento fotográfico con imágenes de la Retcam3.

Se indicará enucleación en cualquier momento de la evolución del paciente de acuerdo a los criterios anotados en el anexo 6. A los 9 meses de inicio del tratamiento se efectuará la última evaluación de las variables de desenlace.

- Agudeza Visual: Se utilizarán las cartillas de Teller para su cuantificación. Se tomarán en cuenta el promedio de 8 tomas.

#### TIPOS DE VARIABLES

VARIABLE	TIPO	MEDICIÓN
Edad	Numérica continua	Meses
Género	Dicotómica	Masculino o Femenino
Lateralidad	Dicotómica	0= unilateral 1 = blateral
Clasificación	Nominal	A,B,C,D,E
Enucleación	Dicotómica	0=No 1= Si
Agudeza Visual	Cuasi dimensional	Fraciones
Hiperemia conjuntival	Dicotómica	0=No 1= Si
Cefalea	Dicotómica	0=No 1= Si
Fotofobia	Dicotómica	0=No 1= Si
Atrofia de iris	Dicotómica	0=No 1= Si
Complicaciones de Quimioterapia	Nominal	0=No 1= Si
Patrón Hereditario	Dicotómica	0= hereditario 1= esporádico

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se comparará el porcentaje de enucleación en cada grupo por medio de  $\chi^2$  de Pearson y la agudeza visual mediante prueba de Wilcoxon de sumas y rangos. Se efectuará un análisis multivariado por medio de regresión logística para encontrar las variables asociadas a la mala respuesta al tratamiento y establecer un modelo de predicción de la respuesta al mismo.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio seguirá los principios de las buenas prácticas clínicas, de la declaración de Helsinki y de las regulaciones de Salud en México y se someterá a la aprobación del Comité de Investigación y del Comité de Ética del Instituto Nacional de Pediatría. Consideramos que el estudio va a ser benéfico para los pacientes ya que permitirá ofrecer la mejor opción terapéutica para este tipo de tumores independiente de que la TT se efectúe dos horas o 48 hrs posterior a la quimioterapia. Se considera que es una Investigación con riesgo mayor al mínimo.

## FACTIBILIDAD

El Instituto Nacional de Pediatría se encarga del tratamiento de casi la mitad de los retinoblastomas de este país. Al año aproximadamente nos llegan 45 casos nuevos. De estos aproximadamente el 85 % cumplen con las características para intentar salvamento ocular. Por lo tanto, esto equivale a aproximadamente 38 pacientes por año y como aproximadamente 70% son bilaterales equivaldría a 53 ojos por año.

## CRONOGRAMA

ACTIVIDAD	MESES						
	Nov-Dic 2009	Enero-Feb 2010	Marzo- Abril 2010	*Mayo 2010	Junio 2010-2013	Jul-12	Ago-13
Revisión de la literatura.							
Definición de pregunta de investigación							
Elaboración de marco teórico							
Ensamblado del protocolo							
Correcciones del protocolo							
Presentación Seminario Investigación							
Sometimiento a Comité de Ética							
Recolección de datos							
Análisis Intermedio							
Análisis de datos y reporte final							

## RESULTADOS PRELIMINARES

El protocolo fue aprobado por el Comité de Investigación y Comité de Ética en junio de 2010 con el número 2010/42.

Hasta el momento hemos reclutado 73 ojos de 70 pacientes. La termoquimioterapia no funcionó en 13 ojos: 12 fueron enucleados debido a progresión tumoral a pesar del tratamiento con termoquimioterapia y un paciente presentó actividad tumoral al terminar los ciclos de termoquimioterapia y continúa actualmente en tratamiento con termoterapia. 6 pacientes con retinoblastoma unilateral todavía presentan datos de actividad tumoral, por lo que el patrón de regresión no pudo ser valorado. Se presentó la muerte de una niña porque no acudió a sus

seguimientos y presentó extensión a sistema nervioso central, por lo que fue eliminada del estudio. Por lo tanto, sólo se revisó el patrón de regresión tumoral en 53 ojos de 53 pacientes.

Se trata de 38 hombres y 32 mujeres. Los rangos de edad van de los 4 a los 78 meses.

Ningún paciente presentó el patrón de regresión tipo 0. El tipo I se presentó en 9 (16.98%) pacientes, el tipo II en 2 (3.77%), el tipo III en 4 (7.54%) pacientes y el tipo IV, el más frecuente, en 38 (71.69%) pacientes.



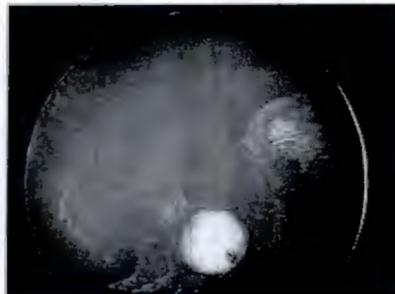
Patrón de regresión tipo I en queso cottage



Patrón de regresión mixto



Patrón de regresión mixto



Patrón de regresión tipo IV

## **CONCLUSIONES**

Creemos que el motivo por el cual no se presentó el tipo de regresión 0 es debido a que al tratar el retinoblastoma con termoquimioterapia el láser ocasiona una cicatriz coriorretiniana, por lo que el tumor desaparece dejando cambios en el epitelio pigmentario de la retina. Motivo por la cual creemos que el tipo de regresión IV fue el más frecuente.

En los ojos que presentaron tumores múltiples se observó que algunos de los tumores tuvieron patrones de regresión diferentes a pesar haber recibido el mismo tratamiento y estar confinados al mismo ojo.

**BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- Lin P, O'Brien M. Frontiers in the Management of Retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 2009;148:192–198.
- 2.- N. Martín, C. García, J. Sánchez de Toledo, E. Triviño, J.J. Gil. Retinoblastoma. *Annals d.Oftalmología* 2001;9(2):74-92
- 3.- Kivela T. Trilateral Retinoblastoma: A Meta-Analysis of Hereditary Retinoblastoma Associated With Primary Ectopic Intracranial Retinoblastoma- *J Clin Oncol* 17:1829-1837.
- 4.- Alvarado-Castillo, Campos-Campos, Villa vicencio-Torres. Prevalencia de retinoblastoma del 2002 al 2006 en una unidad médica de alta especialidad. *Rev Mex Oftalmol*; Noviembre-Diciembre 2007; 81(6):336-339
- 5.- Zimmerman Paiz. Características clínicas y epidemiológicas del Retinoblastoma en Guatemala. *Rev Mex Oftalmol*. Octubre 2007;81 (5) 267-271
- 6.- C Leal-Leal, Flores-Rojo, A Medina-Sansón, et al. Retinoblastoma Group. A multicentre report from the Mexican. *Br. J. Ophthalmol*. 2004;88:1074-1077
- 7.- J. William Harbour, MD. Overview of RB Gene Mutations in Patients with Retinoblastoma. *Ophthalmology* 1998;105:1442–1447
- 8.- DiCiommo D, Gallie BL, Bremner R. Retinoblastoma: the disease, gene and protein provide critical leads to understand cancer. *Cancer Biology*, Vol. 10, 2000: pp. 255–269
- 9.- Lohmann DR, Brandt B, Hopping W, Passarge E, Horsthemke B: Distinct RB1 gene mutations with low penetrance in hereditary retinoblastoma. *Hum Genet* 1994; **94**: 349–354.
- 10.- R Valverde, J Alonso, I Palacios, Á Pestaña. RB1 gene mutation up-date, a meta-analysis based on 932 reported mutations available in a searchable database, *BMC Genetics* 2005, 6:53
- 11.- Macías M, Dean M, Atkinson A, Jiménez-Morales S, García-Vazquez FJ, Saldaña-Alvarez Y, Spectrum of RB1 gene mutations and loss of heterozygosity in Mexican patients with retinoblastoma: Identification of six novel mutations. *Cancer Biomarkers* 4 (2008) 93–99
- 12.- Rodríguez Cruz, Del Prado, Saucedo. Perspectivas en la genómica del Retinoblastoma: Implicaciones del gen RB1. *Revista de Invest Clín*. Vol 57 (4). 2005. 572-581
- 13.- Huerta-Fosado. Retinoblastoma. *Iconografía Ecográfica*. *Revis Mex Oftalmol*, 1999, 73(4), 180-183.
- 14.- Shields C, Santos M, Waltjenio D, Thermotherapy for Retinoblastoma, *Arch Ophthalmol*. 1999;117:885-893
- 15.- C Shields, MD, A Mashayekhi, MD, A. Au, BS, C Cxyz, MD, A Leahey, MD, A Meadows, MD. The International Classification of Retinoblastoma Predicts Chemoreduction Success. *Ophthalmology* 2006;113:2276–2280
- 16.- González Almaraz, Pineda-Cárdenas, Garza-Ruiz. Nuevos e intrigantes conceptos en la génesis del retinoblastoma: Análisis y revisión del tema. *Revis Mex Oftalmol*. 2004. 7(2). 57-70
- 17.- M. Moshfeghi, MD, A. Moshfeghi, MD, T. Finger, Enucleation. *Surv Ophthalmol* 44:277–301, 2000.
- 18.- Harbour, Md. What Is The Best Treatment For Retinoblastoma? *American Journal Of Ophthalmology*, 2004 Vol 138 (3), 471-473
- 19.- L. Lumbroso-Le Rouic, MD, I Aerts, MD, C Lévy-Gabriel, MD, R Dendale, MD, X Sastre, MD, M Esteve, MD, Conservative Treatments of Intraocular Retinoblastoma. *Ophthalmology* 2008;115:1405–1410
- 20.- Shields, MD, Mashayekhi, MD, Cater PHD, Abdallah MD; Meadows MD. Chemoreduction for Retinoblastoma. Analysis of Tumor Control and Risks for Recurrence in 457 Tumors. *Am J Ophthalmol* 2004;138: 329–337
- 21.- T. Lee, MD, Sang-Woo Lee, MD, M.J. Dinkin, MD, M. Ober, MD, K Beaverson, MS, D Abramson, MD Chorioretinal Scar Growth after 810- Nanometer Laser Treatment for Retinoblastoma. *Ophthalmology* 2004;111:992–996

- 22.- A Schueler, C Jurklics, H Heimann, et al. Thermochemotherapy in hereditary retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 2003 87: 90-95
- 23.- Abramson, MD, C. Scheffler MD. Transpupillary thermotherapy as Initial Treatment for Small Intraocular Retinoblastoma. *Ophthalmology* 2004;111:984-991
- 24.- L Lumbroso, MD, F Doz, MD, M Urbietta, MD, C Levy, MD, D Bours, DM, B Asselain, M. Chemothermotherapy in the Management of Retinoblastoma. *Ophthalmology* 2002;109:1130-1136.
- 25.- Wilson, MD, Rodríguez-Galindo, MD, . Haik, MD, M. Moshfeghi, MD, E. Merchant, DO, PhD Multiagent Chemotherapy as Neoadjuvant Treatment for Multifocal Intraocular Retinoblastoma. *Ophthalmology* 2001;108:2106-2115
- 26.- Leal-Leal, Rivera Luna, Martínez A, Cárdenas R, Salazar A, Lanche M, Ridaura C. Retinoblastoma en estadios iniciales. Experiencia del Instituto Nacional de Pediatría. *Revista del Instituto Nacional de Cancerología*. Vol 41. Num 4. 1995. 192-195.
- 27.- Kulp MT, Mitchell GL. Randot stereoacuity testing in young children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 2005; 42(6): 360-4.
- 28.- A Spierer, MD, Z Royzman, MD, A Chetrit, BSc, I Novikov, PhD, A Barkay, MD, MPH. Vision screening of preverbal children with teller acuity cards . *Ophthalmology*, 1999, 106 (4):849-854
- 29.- Hall HL, Courage ML, Adams RJ. The predictive utility of the Teller acuity cards for assessing visual outcome in children with preterm birth and associated perinatal risks. *Vision Res*. 2000, Vol 40: 2067-2076
- 30.-Mash C, Dobson V. Interobserver Agreement for Measurement of Grating Acuity and Interocular Acuity Differences with the Teller Acuity Card Procedure. *Vision Res*. 1995, Vol 35,2: 303-312
- 31.-Ehrlich MI, Reinecke RD, Simons K. Preschool vision screening for amblyopia and strabismus. Programs, methods, guidelines, 1983;28:146-63.
- 32.-McDonald M, , Ankrum C, Preston K, Sebris SL, Dobson V. Monocular and binocular acuity estimation in 18 to 36 month olds: acuity card results. *Am J Optom Physiol Opt* 1986;63:181-6
- 33.-T Dayton. OH Teller Acuity Card Handbook. Vistech Consultants Inc. 1989
- 34.- A. Linn Murphree, MD; Judith G. Villablanca, MD; William F. Deegan, MD; Judith K. Sato, MD; Marcio Malogolowkin, MD. Chemotherapy Plus Local Treatment in the Management of Intraocular Retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 1996; 114:1348-1356
- 35.- Wilson, MD, Czechonska, MD, PhD, Finger, MD, Rausen, MD, Hooper, BS. Chemotherapy for Eye Cancer, *Surv Ophthalmol* 45:416-444, 2001.
- 36.- Demirci H, Eagle R, Shields C, Shields J, Histopathological findings in Eyes with Retinoblastoma Treated Only with Chemoreduction. *Arch Ophthalmol* 2003,121, 1125-1131
- 37.-Shields C, Hanover S, Meadows A, Shields J, Demirci H, Naduvilath T, Chemoreduction for Unilateral Retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 1653-1658.
- 38.- A. Murphree, MD; J. Villablanca, MD; W. Deegan III, MD; J. Sato, MD; M Malogolowkin, MD. Chemotherapy Plus Local Treatment in the Management of Intraocular Retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:1348-1356 D H Abramson, S D Lawrence, K L Beaverson, T C Lee, I S Rollins, I J 39.- Dunkel. Systemic carboplatin for retinoblastoma: change in tumour size over time. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1616-1619
- 40.- Mao Y, Wu Z, Lin S, Li W.. Measurement and the clinical significance for the intraocular concentrations of carboplatin after systemic and local administration in rabbits. *Yan Ke Xue Bao*. 2004 Jul;20(2):123-6.
- 41.- Florey C. Sample Size for Beginners. *BMJ* 1993; 306; 1181-1184

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

### TRATAMIENTO DEL RETINOBLASTOMA CON TERMOQUIMIOTERAPIA

Se le invita a usted (a su hijo) a participar en un estudio de investigación. Es necesario que usted (su hijo) decida si participará o no en el estudio. Lea cuidadosamente este formato y pregunte al médico cualquier pregunta que tenga.

#### **¿Para qué se efectúa este estudio?**

El retinoblastoma es el tumor maligno intraocular más frecuente en edad pediátrica. En México, es el segundo tumor más importante. La tasa de mortalidad de este tumor sin tratamiento es del 99%. En los últimos años se han desarrollado distintas terapias para su tratamiento. La que más se utiliza actualmente es la terapia combinada de quimioterapia junto con la aplicación local de láser. Este procedimiento se conoce como **termoquimioterapia**. Sin embargo, el tiempo transcurrido entre la quimioterapia y la terapia local no está bien establecido. Nuestro objetivo es determinar el tiempo más efectivo entre la quimioterapia y la aplicación de láser.

#### **¿Quiénes no deben participar en el estudio?**

Usted (su hijo) no podrá participar en el estudio si:

- Pacientes cuyos tumores se asocien a siembras vítreas y retinianas extensas (Múltiples micro tumores en cavidad vítrea y por debajo de la retina)
- Pacientes con evidencia de involucro tumoral en cámara anterior
- El tumor está muy avanzado (su médico le dirá que tan avanzado está)
- Pacientes con contraindicaciones a la quimioterapia como por ejemplo, infecciones

#### **¿Qué se le pedirá a usted y a su hijo(a) que hagan?**

- Se les solicitará a usted y a su hijo(a) que acudan a la primera cita de introducción, donde se les explicará en qué consiste el proyecto, objetivos, beneficios, implicaciones y riesgos.
- Se les pedirá lean este formato de autorización.
- Se les preguntarán dudas y se aclararán con detalle.
- Se les dará un tiempo (2 a 3 días) para que piensen, platicuen y lo decidan como familia.
- Se les pedirá acudan a una cita confirmatoria donde informarán a los responsables del proyecto su decisión sobre la participación de su hijo(a) en el proyecto o externarán las dudas que no hayan sido aclaradas.

#### **En caso de aceptar, ¿Qué es lo que se le hará a mi hijo?**

Inicialmente se hará un examen oftalmológico completo y se enviarán los estudios necesarios. Estos son biometría hemática, tiempos de coagulación e Imagen de Resonancia Magnética. En seguida, será revisado por el servicio de oncología que indicará el tratamiento de quimioterapia que recibirá.

El niño se seleccionará al azar para recibir el tratamiento con láser a las dos horas o a las 48 h de la quimioterapia.

Este tratamiento se efectuará en quirófano con anestesia general. Un día previo a su valoración en quirófano, se revisará la agudeza visual (cantidad de visión). También se hará al finalizar la quimioterapia. Se darán 6 ciclos de quimioterapia y láser. El tiempo entre cada ciclo de tratamiento es de aproximadamente 4 a 6 semanas. El día previo al procedimiento, se tomará la agudeza visual de su hijo. Cada vez que su niño entre a quirófano se tomarán fotografías del fondo de ojo, que servirán para valorar la respuesta al tratamiento.

#### **¿Qué efectos indeseables pueden pasarme (pasarle a mi hijo) al participar en el estudio?**

Puede presentar las siguientes consecuencias:

Relacionadas con la quimioterapia: pérdida de cabello, náuseas, vómito, estreñimiento o diarrea, disminución del apetito, debilidad en los músculos, disminución de algunas células de la sangre, anemia, depresión del sistema inmune (lo que lo hace más propenso a infecciones), mayor facilidad de sangrados (por disminución de las plaquetas), tumores secundarios, ansiedad, acidez, agruras, dolor de articulaciones, disminución de la audición, reseca de boca, calambres, cambios en el ritmo cardiaco, dolor de cabeza, fatiga, problemas del hígado, reacción local en el sitio de inyección, cambios en el peso corporal, cambios en los hábitos de sueño,

Relacionadas con la termoterapia Después del láser su hijo puede presentar ojo rojo durante algunas horas, dolor ocular, dolor de cabeza, molestias con la luz, atrofia de iris, opacidad de cristalino, tracción de retina, obstrucción de vasos retinianos, desprendimiento de retina seroso transitorio.

Relacionadas con el procedimiento anestésico: Se estima que puede ocurrir mortalidad por causas anestésicas en pacientes sin enfermedades asociadas en 5 casos por cada 100,000 pacientes sometidos a anestesia. El procedimiento anestésico consiste en la administración de fármacos anestésicos que causarán que su hijo(a) esté dormido durante los procedimientos, con analgesia (medicamentos que le quiten el dolor) y conectado a un respirador (es un aparato que permitirá proporcionarle de forma segura el oxígeno necesario el tiempo que dure el procedimiento quirúrgico). Pueden existir complicaciones pasajeras como náusea o vómito, dolor de garganta, ronquera y dolores musculares. Daño a piezas dentarias y/o lesiones en cuerdas vocales, tráquea o esófago. En caso de que su niño, no haya cumplido con las 6 horas de ayuno necesaria, existe el peligro de bronco aspiración, que en casos muy graves puede causar la muerte. En algunas ocasiones, ante la imposibilidad de colocación del tubo (intubación fallida) puede ser necesario posponer la intervención. Puede existir enfermedades no conocidas que el acto anestésico ponga de manifiesto, como por ejemplo: porfirias, hipertermia maligna, cardiopatías, diabetes, hipertiroidismo, feocromocitoma, etc. Al finalizar el procedimiento quirúrgico, una vez que pasen los efectos de la sedación, su hijo(a) podrá regresar a su casa y retomar sus actividades normales de acuerdo a las indicaciones que le dé su médico.

#### **¿Qué debo hacer en caso de que tenga (tenga mi hijo) alguna molestia?**

Debe comunicarse con el médico del estudio (Dra. Vanessa Bosch Canto) al teléfono celular 0445527279928 o al 56528993. También puede acudir al Instituto Nacional de Pediatría con el médico del estudio o al Servicio de Urgencias. Debe informar al médico de urgencias que su hijo es paciente de este protocolo para que pueda informarnos.

#### **¿Qué beneficio puedo (mi hijo puede) esperar?**

Buscamos la disminución y el control del tumor para lograr salvar el ojo y el máximo de visión posible y salvar la vida del niño. Mediante este tratamiento revisamos fotografías secuenciadas

del tumor valorando la progresión. Desafortunadamente, el niño tendrá aproximadamente 25% de posibilidades de someterse a cirugía para extracción del ojo y del tumor.

**¿A quién debo llamar en caso de tener preguntas?**

Si tuviera preguntas acerca de sus derechos (de los derechos de su hijo) como participante del estudio, puede llamar al Comité de Ética del Instituto Nacional de Pediatría, al teléfono 10840900 ext 1581. Otras dudas comunicarse con la Dra. Vanessa Bosch al 10840900 ext 1267.

**¿Quién pagará el costo del tratamiento?**

El retinoblastoma es un padecimiento cuyo tratamiento es absorbido por el Seguro Popular.

**¿Cuáles son mis opciones si mi hijo(a) no participa en el estudio?**

En caso de no querer participar, su hijo se someterá al tratamiento que se aplica hasta ahora para este problema. Este consiste en la aplicación del mismo esquema de quimioterapia y láser, pero la aplicación entre uno y otro puede variar de 4 a 12 semanas. No es seguro que se den de forma simultánea. No existe ningún tratamiento para esta enfermedad que sea a base de gotas o pastillas.

El retinoblastoma es un tumor maligno y en caso de no desear tratamiento, las consecuencias serán aumento del tamaño tumoral, pérdida de la visión, extensión del tumor a órbita, extensión del tumor a cámara anterior, extensión tumoral a cerebro.

**¿Puedo negarme (mi hijo puede negarse) a participar en este estudio y se me puede pedir (pedirle a mi hijo) que abandone el estudio?**

Su participación (la participación de su hijo) es voluntaria, usted (su hijo) puede negarse a participar desde un inicio o en el momento que lo desee y no perderá ninguno de los derechos que actualmente tiene (su hijo tiene) como paciente del Instituto, ni la atención de sus médicos. Si usted no acepta que se seleccione al azar el tiempo del tratamiento con láser, este se aplicará en los siguientes dos días posterior a la quimioterapia. Si usted no cumple con las citas programadas, el médico del estudio podrá pedirle que su hijo abandone este estudio y su hijo continuará con el tratamiento habitual del retinoblastoma.

**¿Quién conocerá la información de los datos aportados por mi hijo?**

Los datos personales de su hijo son confidenciales, en forma global, los resultados obtenidos serán divulgados en Reuniones Científicas y publicados en Revistas Científicas de medicina.

**Al firmar a continuación, acepto que:**

- He leído este formato de consentimiento.
- He tenido la oportunidad de formular preguntas y éstas han sido contestadas.
- Entiendo que la participación de mi hijo(a) es voluntaria.
- Acepto que mi hijo(a) participe en el estudio
- Doy permiso para que se use y comparta la información referente a mi hijo (a) como se describe en este formato
- Puedo elegir que mi hijo(a) no participe en el estudio o que lo abandone en cualquier momento, comunicándolo al Doctor del estudio.
- Podría ser que mi hijo(a) tenga que abandonar el estudio sin mi consentimiento en caso de requerir otro tratamiento, si sufre alguna lesión relacionada con el estudio o si no sigue el plan de tratamiento del estudio.

He leído y entiendo el presente consentimiento. Mis preguntas han sido contestadas y acepto participar (que mi hijo participe) en este estudio.

\_\_\_\_\_  
Nombre del niño

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del Padre, Madre o Tutor

\_\_\_\_\_  
Fecha

Dirección  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de la persona que conduce  
La revisión del Consentimiento

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de Testigo

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Relación que tiene con el voluntario

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de Testigo

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Relación que tiene con el voluntario

Recibí copia de este consentimiento

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma

\_\_\_\_\_  
Fecha