



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

EVALUACIÓN DEL CONOCIMIENTO DEL RETINOBLASTOMA EN ALUMNOS DEL ÚLTIMO AÑO DE LA CARRERA DE MEDICINA EN UNIVERSIDADES DEL D. F. Y SIETE ESTADOS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

P R E S E N T A :

DR. HÉCTOR DÍLIZ NAVA

ASESOR:
DR. CARLOS LEAL-LEAL



Evaluación del Conocimiento del Retinoblastoma en
Alumnos del último año de la Carrera de Medicina en
Universidades del D. F. y Siete Estados



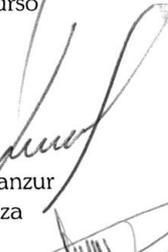
Dr. Guillermo Solomon Santibañez
Profesor Titular del Curso



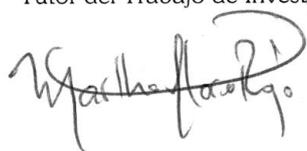
Dr. José N. Reynés dManzur
Director de Enseñanza



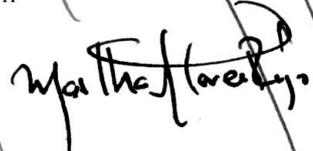
Dra. Mirella Vázquez Rivera
Jefe del Departamento de Enseñanza de Pre y Posgrado



Dr. Carlos A. Leal y Leal
Tutor del Trabajo de Investigación



Lic. Martha E. Flores Rojo
Co-Tutor del Trabajo de Investigación



DEDICATORIA

Dedico este trabajo a los niños mexicanos, en especial a un grupo de ellos afectados por un tipo de cáncer, el retinoblastoma. Soñando que este se un paso más en su tratamiento oportuno y eficaz.

Esta tesis, realizada con cariño, esfuerzo e ingenio, sigue los pasos de dos grandes personas dedicadas a esta enfermedad, el Dr. Carlos Leal y la Lic. Martha Flores, a quienes agradezco su apoyo y oportunidad para desarrollar mi inquietud.

La entrega y el amor al trabajo, valores que debo a mi familia, orientadores en todo momento de las velas de mi vida, no pueden escapar a mi gratitud, mi ejemplo a seguir. A mi Papá. Mamá, Lucerito y Ale, soy por ustedes, gracias.

Es difícil ser feliz si no se comparte la vida, y a la vez compartir una vida durante la residencia requiere de gran aceptación, paciencia y amor. Gracias Luisa, amor de mi vida, por estar conmigo y dejarme compartir contigo esta increíble experiencia de convertirme en pediatra.

Resumen

El retinoblastoma (Rtb) es el segundo tumor sólido más frecuente en pediatría. Al igual que otros cánceres, el diagnóstico precoz y referencia oportuna son claves para lograr una mejor supervivencia y ofrecer mejor calidad de vida. En México, uno de los principales obstáculos para el diagnóstico oportuno es la falta de conocimiento y habilidades para el diagnóstico del retinoblastoma.

Tipo de estudio: Analítico, transversal, observacional, prospectivo, prolectivo.

Objetivo: 1) Construir un cuestionario sobre retinoblastoma, que contenga reactivos que incluyan conocimiento general sobre este padecimiento, aspectos básicos de diagnóstico y referencia. 2) Evaluar el conocimiento sobre retinoblastoma, los aspectos básicos de diagnóstico y referencia en estudiantes en el último año de la carrera de Medicina, en universidades del Distrito Federal y de provincia

Primera Fase: Planeación, diseño y evaluación del cuestionario

Material y método: Se elaboró un cuestionario con 33 reactivos para evaluar el conocimiento sobre retinoblastoma, su diagnóstico y referencia. Se obtuvo un banco de reactivos que fueron evaluados por expertos en retinoblastoma sobre su relevancia teórica (Coeficiente de concordancia: W Kendall=0.607; sig =0.00). Se aplicó una prueba piloto se aplicó en 132 sujetos, para discriminar los reactivos por su relevancia y capacidad de discriminación entre los sujetos que poseen suficiencia en el conocimiento de la enfermedad y aquellos que no.

Resultados: La prueba final aplicada en la Segunda Fase quedó integrada por 16 reactivos, se obtuvo la consistencia interna (Chronbach=0.81; sig 0.0007).

Segunda Fase: Evaluación del conocimiento

Material y método: Se aplicó el cuestionario desarrollado en la fase anterior, agregando 2 preguntas sobre fuentes de conocimiento del retinoblastoma y una sección de datos generales de los sujetos. Participaron 791 sujetos de 12 diferentes universidades de diversos Estados del país. Se obtuvieron las estadísticas descriptivas de la población y se analizó la respuesta a cada reactivo.

Resultados: Sólo el 3.3/ de los participantes alcanzaron una calificación de suficiencia. Menos del 50% de los sujetos diagnostican adecuadamente retinoblastoma al observar una imagen de un paciente con Rtb; sólo 49.2% consideran a la leucocoria como principal síntoma de la enfermedad; y el 54.4% conocen la prueba diagnóstica clínica de Rtb. El 64.7% de los participantes no saben que el Rtb puede causar la muerte.

Conclusión: De acuerdo con estos resultados, los médicos de pregrado que serán los médicos de primer contacto para una gran proporción de los pacientes con Rtb, no cuentan con el conocimiento mínimo necesario para diagnosticar oportunamente la enfermedad. Es necesario desarrollar programas de educación continua que alerten sobre la importancia del médico de primer contacto en el pronóstico de pacientes con cáncer.

Introducción	2
CANCER	3
¿QUE ES EL CANCER?	3
CANCER EN LA NIÑEZ	4
EL CANCER COMO PROBLEMA DE SALUD	6
PREVENCIÓN DEL CANCER	7
UN TIPO DE CANCER LLAMADO RETINOBLASTOMA	11
HISTORIA	13
EPIDEMIOLOGIA	15
GENÉTICA	17
FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS	19
CUADRO CLÍNICO	19
DIAGNÓSTICO	24
LA PRUEBA DEL REFLEJO ROJO	30
ESTADIFICACIÓN	32
TRATAMIENTO	37
PRONÓSTICO	41
EL RETINOBLASTOMA COMO PROBLEMA DE SALUD	44
EL PROBLEMA DEL DIAGNÓSTICO OPORTUNO	44
MEDIDAS ACTUALES PARA EL DIAGNÓSTICO DE RETINOBLASTOMA	49
CENTROS DE ATENCIÓN EN MÉXICO	52
PREVENCIÓN DEL RETINOBLASTOMA	54
EDUCACIÓN	56
DETECCIÓN OPORTUNA	56
DESARROLLO DEL PROTOCOLO	59
JUSTIFICACIÓN	59
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	59
OBJETIVOS	60
CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	60
ESTRATEGIA DE BÚSCADA DE ANTECEDENTES TEÓRICOS	60
CRITERIOS DE SELECCIÓN	61
PRIMERA FASE: PLANIFICACIÓN, DISEÑO Y EVALUACIÓN DEL CUESTIONARIO	61
HIPÓTESIS	61
VARIABLES	61
MUESTREO	62
MATERIALES	62
PROCEDIMIENTO	62

ESTADISTICA.....	63
SEGUNDA FASE: EVALUACION DEL CONOCIMIENTO.....	64
HIPOTESIS	64
VARIABLE	64
MUESTREO	64
MATERIALES	65
PROCEDIMIENTO	65
ESTADISTICA.....	65
RESULTADOS.....	66
PRIMERA FASE.....	66
SEGUNDA FASE.....	69
ANALISIS Y DISCUSION	72
CONCLUSIONES	79
ANEXO A: BANCO DE PREGUNTAS	82
ANEXO B: PRUEBA PILOTO.....	89
ANEXO C: PRUEBA FINAL	96

Introducción

México vive hoy en día una condición especial, el control de las enfermedades infecciosas ha impactado significativamente en la disminución de la mortalidad de la población, produciendo consecuentemente cambios importantes en las causas de morbi-mortalidad. Un ejemplo contundente es como el cáncer ha llegado a ocupar un lugar importante dentro de las primeras causas de morbi-mortalidad en nuestro país, además de ser una enfermedad que no distingue raza, género, condición social ni edad. Afortunadamente podemos decir que cáncer ya no es sinónimo de muerte y que la detección oportuna de todas sus variedades lleva a un mejor pronóstico que se refleja en la calidad de vida y tiempo de sobrevivida.

El retinoblastoma, tumor ocular pediátrico, es un tumor fascinante, en el que el diagnóstico precoz tiene un gran impacto en su evolución. Existen claros ejemplos en los países desarrollados, en los que la detección oportuna ha logrado resultados de sobrevivida excelentes. En estos países se tiene una importante difusión y conocimiento de la enfermedad, no solo por parte del personal médico, sino también de la población en general. En México continuamos tratando estadios tardíos de la enfermedad, probablemente debido a varios factores entre los que destaca la falta de conocimiento por parte del médico de primer contacto acerca del retinoblastoma.

El objetivo de este estudio es conocer que tanto saben sobre retinoblastoma quienes fungirán como médicos de primer contacto en el servicio social de la licenciatura; para identificar si la falla en el diagnóstico y referencia está en el médico de primer contacto.

Se implementaron dos acciones: la primera inmediata, consistente en llamar la atención hacia el tema mediante la aplicación de una encuesta, y la segunda, con el desarrollo de planes de educación para un diagnóstico y referencia óptimos dirigidos a los médicos en formación que impacten en las condiciones actuales de los pacientes con retinoblastoma.

¿QUE ES EL CANCER?

El cáncer se define como el crecimiento descontrolado y la diseminación de células de casi cualquier tejido del cuerpo humano.¹ Resulta de la acumulación durante la vida de cambios genéticos (mutaciones) en las células que lo forman, por la combinación variable de dos tipos de determinantes, el genético o endógeno y el ambiental o exógeno. La gran mayoría de las mutaciones son somáticas y, por tanto, solo se encuentran en las células neoplásicas. Contrario a lo que se pensaba, ocasionalmente un individuo puede presentar mutaciones en las células germinales y heredarlas, en cuyo caso determinará la predisposición hereditaria al tumor. Cuando esa predisposición se hereda de una forma autosómica dominante y con una elevada penetrancia, a las neoplasias resultantes se les denomina tumores hereditarios.^{2,3}

Si bien el cáncer es un problema que aqueja al mundo entero, no se manifiesta de la misma manera en todas partes. Una fracción notable de los cánceres en países en desarrollo, hasta el 25%, están relacionados con infecciones crónicas; así el cáncer de hígado tiene un vínculo casual con la hepatitis B, el cáncer de cuello uterino con la infección de ciertos tipos de virus de papiloma humano y el cáncer de estómago con la infección por *Helicobacter pylori*. La incidencia de estos cánceres se asocia con la ausencia de una infraestructura sanitaria avanzada para el control de los agentes infecciosos cancerígenos.¹

Por su naturaleza infiltrante, puede ser difícil detectarlo si no se realiza una prueba de tamizaje. Debemos tener en cuenta, además, que la detección precoz es particularmente importante para aquellas personas que tienen un mayor riesgo de padecer la enfermedad, debido a sus condiciones de vida, al ambiente, a la ocupación, a la predisposición familiar o a un bajo estatus económico. El hecho de que los primeros síntomas de un cáncer puedan ser confundidos con enfermedades

comunes, representa un factor de gran importancia en la aplicación de un tamizaje efectivo para llegar a un diagnóstico adecuado. La metodología del tamizaje para la detección temprana del cáncer puede ir desde la simple observación, las pruebas de laboratorio o las radiografías, hasta pruebas más sofisticadas, que han demostrado una alta fiabilidad en la detección de diferentes tipos de cáncer.⁴

Además de la educación en prevención, la implementación de programas de detección precoz, dentro de las posibilidades económicas de cada país, debe ser un objetivo prioritario para reducir el impacto del cáncer. Para aumentar la efectividad de los programas de tamizaje, estos deben ir asociados a tratamientos adecuados de fácil acceso.⁴

A pesar de los considerables avances que se han conseguido en la lucha contra el cáncer, las tasas de supervivencia varían de forma dramática en las diferentes partes del mundo, no solo entre países, o entre ciudades, sino entre instituciones de la misma ciudad.⁴

CANCER EN LA NIÑEZ

En vista del descenso de las infecciones como causa de muerte en la infancia, las enfermedades neoplásicas son actualmente un problema importante en pediatría.⁵ Cada año se diagnostican más de 160,000 niños con cáncer, y se estima que aproximadamente 90,000 morirán de este problema. En el año de 1998, en Estados Unidos se diagnosticaron cerca de 12,400 nuevos casos de cáncer en pacientes en edad pediátrica, constituyendo la primera causa de muerte por enfermedad en mayores de un año. La tasa de incidencia de cáncer infantil se encuentra en incremento, aproximadamente 1% por año. Este crecimiento ha sido inversamente proporcional a la tasa de mortalidad y se estima que la tasa global de cura aproximada sea del 85%. Se espera que para el año 2010, uno de cada 250 adultos sea un sobreviviente del cáncer en la infancia.⁶

La posición del médico de primer contacto, ya sea médico general o pediatra, ante el reconocimiento de los signos y síntomas de cáncer infantil es un gran reto debido a que se le presentarán pocos casos durante su ejercicio profesional. Así mismo, el

cáncer no va a ser la primera hipótesis a considerar ante síntomas inespecíficos, y será raro quien quiera alarmar a un familiar con un diagnóstico incierto. Es frecuente que los primeros signos de cáncer en los niños no se muestren de una manera tan severa, condición que puede atrasar su diagnóstico. Es probable que el médico de primer nivel sea el primero en ser consultado por la familia del paciente con cáncer y él será el responsable de realizar un diagnóstico oportuno. Una historia bien conducida y un examen físico detallado pueden, algunas veces, encontrar estas manifestaciones incipientes.

La existencia de un gran número de factores de riesgo para desarrollar cáncer debe alertar al pediatra, ya sea al interrogatorio de los antecedentes familiares o a la exploración de manifestaciones físicas parte de síndromes clínicos, con el fin de realizar una investigación más cuidadosa.⁶ Entre los factores de riesgo para cáncer en la niñez se encuentran la predisposición genética, factores ambientales y los procesos del desarrollo. En las dos últimas décadas, se han identificado una gran cantidad de genes que contribuyen al desarrollo del cáncer⁷, por lo que la historia familiar es una pista importante en la sospecha de un patrón hereditario. Una edad temprana de inicio, bilateralidad o el hallazgo de múltiples lesiones, y la presencia de varias lesiones primarias de diferentes tipos de cánceres en un mismo individuo sugiere una predisposición genética al cáncer. Lo anterior hace evidente la responsabilidad que tiene el pediatra de reconocer al interrogatorio o exploración, los síndromes asociados a enfermedades neoplásicas.⁶

Los tumores más frecuentes en niños son de tipo embrionario, del sistema macrófago-monocitario, del sistema nervioso central y extremadamente raros los de tipo epitelial. Aunque los cánceres infantiles representan un porcentaje pequeño de todos los cánceres, la mayoría de ellos se pueden curar siempre que halla un diagnóstico oportuno y un tratamiento accesible. El 80% de los niños con cáncer viven en países en vías de desarrollo, siendo que en la mayoría no hay un tratamiento efectivo, por lo que uno de cada dos niños con cáncer muere.⁸ Para garantizar un adecuado tratamiento, los niños y adolescentes con cáncer deben ser referidos a centros médicos que cuenten con equipos multidisciplinarios especializados.⁹

En el mundo existe una tendencia hacia el incremento de las neoplasias malignas, contrastando con la disminución de la mortalidad gracias a los avances en técnicas diagnósticas y al éxito de tratamientos novedosos.⁵ Un ejemplo se vivió en Brasil, en donde en los últimos años gracias a la creación de equipos multidisciplinarios y grupos cooperativos se ha logrado mejorar la sobrevida para todos los tipos de cáncer⁶; situación ya presente también en nuestro país, contando con una mejora en la sobrevida de nuestros niños.

Actualmente se tienen identificados los factores que retrasan el diagnóstico y tratamiento de los pacientes pediátricos con cáncer. El retraso en el diagnóstico parece estar correlacionado con la edad, entre más grande el niño, mayor el tiempo entre la presentación y el diagnóstico. En algunos cánceres, los padres reconocen los signos y síntomas iniciales como señales de alarma. El retraso también se presenta debido a las dificultades del médico de primer contacto para reconocer los síntomas, que pueden ser sutiles, y ocurrir en otras enfermedades no tan serias.¹⁰ Es importante que los pediatras y médicos generales estén atentos a que el cáncer en la infancia no es sinónimo de muerte, y que su diagnóstico precoz y tratamiento especializado, alcanza altos índices de cura.

EL CANCER COMO PROBLEMA DE SALUD

Una de las variables por medio de las que se evalúa el grado de desarrollo de un país es la mortalidad de la población, tanto en lo que se refiere a sus causas como a su frecuencia; puede considerarse como el mejor indicador de salud. La mortalidad infantil está relacionada con diversos factores económicos y sociales, tales como ingreso per cápita, la distribución de la riqueza y el nivel de escolaridad. Es un indicador que se ha utilizado para evaluar no solo el desempeño de los sistemas de salud sino también el grado de desarrollo de una sociedad. En los últimos 10 años la mortalidad en menores de 5 años presentó un descenso relativo de 15% a nivel mundial. Sin embargo, los índices de mortalidad en este grupo de edad siguen siendo muy altos en los países de bajos ingresos y, en su mayoría, ocurren como consecuencia de padecimientos prevenibles y curables.¹¹

El cáncer es un problema de salud pública en el mundo entero, afecta a todos los grupos de personas: jóvenes y viejos, ricos y pobres, hombres y mujeres. Ocupa un lugar importante dentro de las 10 primeras causas de muerte en México y Estados Unidos, tanto en la población adulta como en la población pediátrica.^{12,13} Por mucho tiempo ha constituido un peligro para la salud principalmente en países de ingreso alto, pero que en la actualidad impone una carga de morbilidad elevada en todas partes del mundo.¹ En los países desarrollados, la sobrevivencia general de los pacientes pediátricos con cáncer es de aproximadamente 75%, siendo que en los países en vías de desarrollo aproximadamente 2/3 de estos pacientes fallecen.¹⁴ Muchos de estos casos nunca son diagnosticados, mientras que otros son diagnosticados tardíamente cuando las opciones de tratamiento son limitadas.¹⁴⁻¹⁵ En el 2001, el cáncer ocasionó más de 7,000,000 de defunciones, de las cuales 5,000,000 se produjeron en países de ingreso bajo y mediano.

A no ser que las intervenciones para la prevención y detección del cáncer logren reducir la incidencia de la enfermedad para el 2020, el número calculado de casos nuevos de cáncer aumentará de los 10 millones en el año 2000, a cerca de 15 millones por año; de estos, nueve millones tendrán lugar en países en desarrollo¹, en donde sólo el 5% de los recursos se destina al control del cáncer.⁴

PREVENCIÓN DEL CÁNCER

La mayoría de los casos nuevos de cáncer son diagnosticados por médicos no oncólogos. Es un hecho indiscutible que la detección precoz del cáncer para cualquiera de sus más de 200 tipos, lleva un mejor pronóstico para el paciente. Además, el tratamiento de algunas condiciones precancerosas también puede prevenir su aparición.⁴ Por lo tanto, es esencial para todos los médicos tener presentes las medidas de prevención y diagnóstico del cáncer, con el objetivo de usarlas apropiadamente en la atención de sus pacientes.

Actualmente se sabe lo suficiente para prevenir por lo menos un tercio de todos los cánceres. Además de contar con información que permite la detección temprana y el

tratamiento oportuno de un tercio más de estos. La mayoría de los cánceres que son curables pueden tratarse mediante cirugía, quimioterapia o radioterapia. La posibilidad de cura aumenta sustancialmente si se logra un diagnóstico oportuno¹⁵. Apoyar la detección oportuna se basa en la observación de que el tratamiento es más efectivo cuando el diagnóstico se hace en estadios tempranos. Esto se logra mediante la promoción y apoyo a programas de control de cáncer, elaborando redes de colaboración nacional e internacional para el control de la enfermedad, promoviendo las intervenciones basadas en evidencia en detección oportuna, así como el desarrollo de guías de prevención.¹

Al identificar enfermedades crónicas en estadios iniciales se puede reducir las tasas de morbi-mortalidad causadas por estas. Lo que puede lograrse por medio de programas de prevención dirigidos a tres niveles:

1. La prevención primaria. Dirigida a prevenir la ocurrencia de la enfermedad, consiste en limitar la exposición a agentes causales o factores de riesgo.
2. La prevención secundaria. Su objetivo es lograr el diagnóstico oportuno tanto de lesiones precancerosas como de diversos tipos de cáncer, por lo que requiere de la participación de la población general y médica. Permite ofrecer tratamientos con mayor probabilidad de lograr la cura o mejorar la sobrevida de los pacientes.
3. La prevención terciaria. Se refiere a la atención paliativa encaminada a proteger la comodidad física y psíquica del paciente desde el momento del diagnóstico hasta la muerte. Previene deformidades, recidivas y muerte.

Con los conocimientos actuales se sabe que la prevención primaria sumada a la secundaria, es decir, la disminución en la exposición a factores de riesgo y un diagnóstico precoz, pueden reducir en 2/3 el número de casos de cáncer.¹⁵ La prevención primaria de los tipos de cáncer que más atención merecen en países en desarrollo abarca la inmunización y el tratamiento de agentes infecciosos, la adopción de intervenciones alimenticias, la introducción de programas para el control del tabaco, la reducción del consumo excesivo de alcohol y el uso de quimioprofilaxis.

Los estudios de costo-efectividad de estas intervenciones son relativamente raros y se concentran en países de ingreso alto. Por ejemplo, según estudios realizados en el Reino Unido y Estados Unidos, los costos de someter a tamizaje y de tratar a las personas para detectar la presencia de infecciones por *Helicobacter* para reducir el riesgo de cáncer de estómago son de alrededor de US\$ 25.000 y US\$ 50.000 por año de vida ganado, pero según otro estudio esta intervención tendría mucha mayor costo-efectividad en Colombia, donde los costos de la atención sanitaria son más bajos y la prevalencia de cáncer de estómago es más alta.^{1,16}

La prevención secundaria consiste en programas de tamizaje para detectar y tratar los precursores del cáncer¹, programas que a su vez pueden prevenir o reducir la incidencia de cánceres muy invasores, como el de cuello uterino o el de colon y recto. Un tamizaje eficaz también permite detectar cánceres invasores, como el de mama o de pulmón, en una etapa más temprana de lo que sería posible normalmente y, por consiguiente, mejora la probabilidad de que los tratamientos den buenos resultados. El costo-efectividad de la prevención secundaria depende de muchos factores, entre ellos los costos de las pruebas diagnósticas, la prevalencia de la enfermedad y la disponibilidad de tratamientos eficaces.¹⁶

El Dr. Tucunduva en el 2004¹⁵, menciona las barreras consideradas de gran importancia para frenar el adecuado ejercicio para la prevención del cáncer:

- a) Falta de agentes educadores en salud.
- b) Falta de conocimiento y entrenamiento de los médicos.
- c) Falta de tiempo de los médicos para aconsejar a sus pacientes.
- d) Deficiencia de recursos.

En su reporte europeo, la OMS¹⁷ complementa la información anterior y señala las necesidades que deben cubrir los programas de detección oportuna, entre ellas:

- a) Implementar las recomendaciones de los consensos y traducirlos al idioma donde se aplican.
- b) Promover y planear intervalos de tiempo apropiados entre las visitas.
- c) Asegurar igualdad de acceso al diagnóstico y atención médicas.

- d) Dar incentivos económicos a aquellos pacientes que tiene dificultad para acudir a los tamizajes.
- e) Asegurar que las compañías de seguros cubran al tamizaje.
- f) Dar apoyo a las personas a las que se realizó el tamizaje.

La detección oportuna incluye la detección del cáncer en estadios más tempranos y más tratables, como resultado de una mayor conciencia social de los signos incipientes de cáncer, así como una mayor sensibilidad por parte del personal médico cuando se sospecha un caso, refiriéndolo a tiempo.¹⁷ Estos programas de detección oportuna reflejan el tipo de sociedad en la que se implementan. Un programa efectivo requiere de organización y apoyo político.

El diagnóstico oportuno de cáncer se realiza al tomar acciones inmediatas una vez reconocidos los datos incipientes del cáncer. Sensibilizando a la población médica, enfermeras y demás servidores de la salud, así como a la población general, es como se logra atención hacia dichos datos incipientes, teniendo un gran impacto en la enfermedad.¹ Por tanto es necesaria una constante actualización en relación a los programas de prevención de cáncer, en especial, en cuanto a las medidas primarias y secundarias.¹⁵

Teniendo en cuenta la gran variabilidad de recursos y la epidemiología en las diferentes partes del mundo, los países deben diseñar estrategias nacionales anticancerosas de acuerdo a las necesidades locales, y deberán aplicar los recursos donde tengan un mayor impacto. Cada una de las necesidades y oportunidades han sido definidas recientemente por la Organización Mundial de la Salud en su esfuerzo para crear una estrategia global de control del cáncer.⁴ Al implementar las estrategias, cada país deberá considerar el estadio en el que se detectan la mayoría de las neoplasias. Si la mayoría de los tumores se detectan en estadios tardíos, se debe preferir dirigir los recursos a la detección oportuna más que a un programa de tamizaje. Por el contrario si una proporción considerable de los cánceres son detectados en estadios tempranos, entonces se deben enfocar las estrategias hacia programas de tamizaje.¹⁷

UN TIPO DE CANCER LLAMADO RETINOBLASTOMA

2

El cáncer más frecuente en pediatría son las leucemias, seguidas de los tumores sólidos de los que el retinoblastoma ocupa el segundo lugar¹⁸; aunque en ciertos países de América Latina, África y en la India, el retinoblastoma es el tumor sólido más frecuente en las unidades oncológicas.^{19,20} Esta enfermedad ocupa el primer lugar de las neoplasias sólidas en el Instituto Nacional de Pediatría²¹, y el primer lugar en México.²²

El retinoblastoma es una neoplasia neuroectodérmica que se origina de las células embrionarias de la retina.^{9,23-27} (Figura 1,2,3) Esta compuesto de células redondas de forma redonda y regular, con citoplasma escaso y núcleos con abundante cromatina, que se agrupan alrededor de los vasos sanguíneos.²⁷ (Figura 4). Es el tumor maligno intraocular más frecuente durante la infancia (96%)¹⁸, el 90% de los pacientes se diagnostican antes de los 5 años de edad, principalmente alrededor de los 2 años.^{9,29}

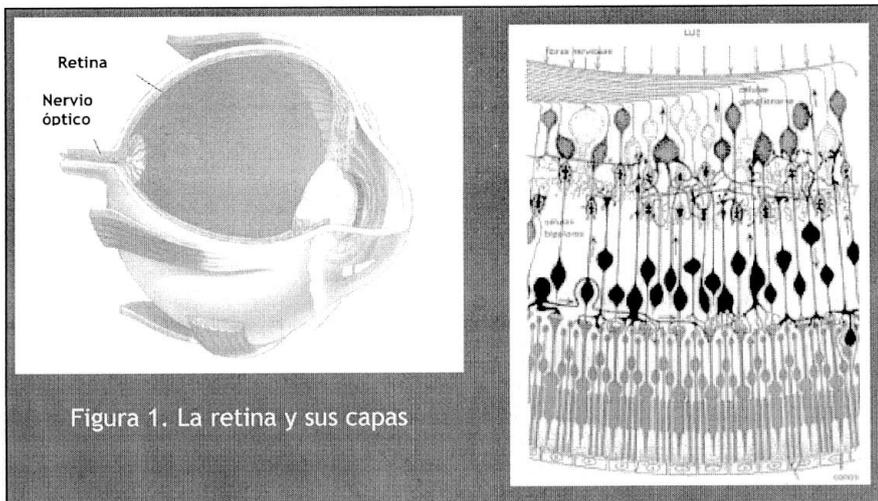


Figura 1. La retina y sus capas

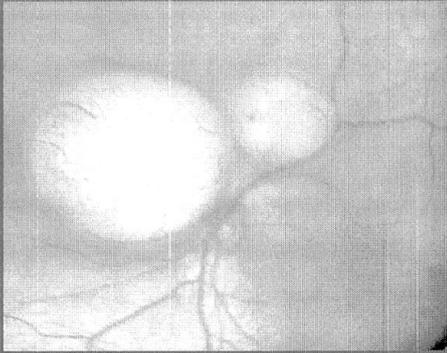
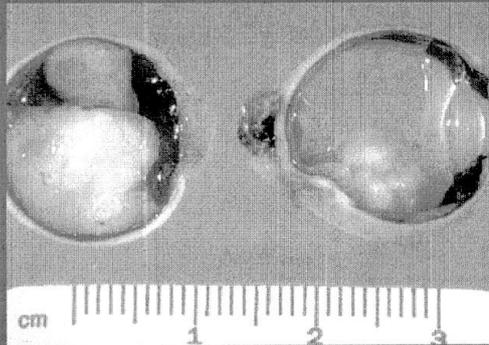


Figura 2. Imagen obtenida por exploración directa de la retina. Se observan dos tomares de coloración blanquecina, vascularizados²⁸

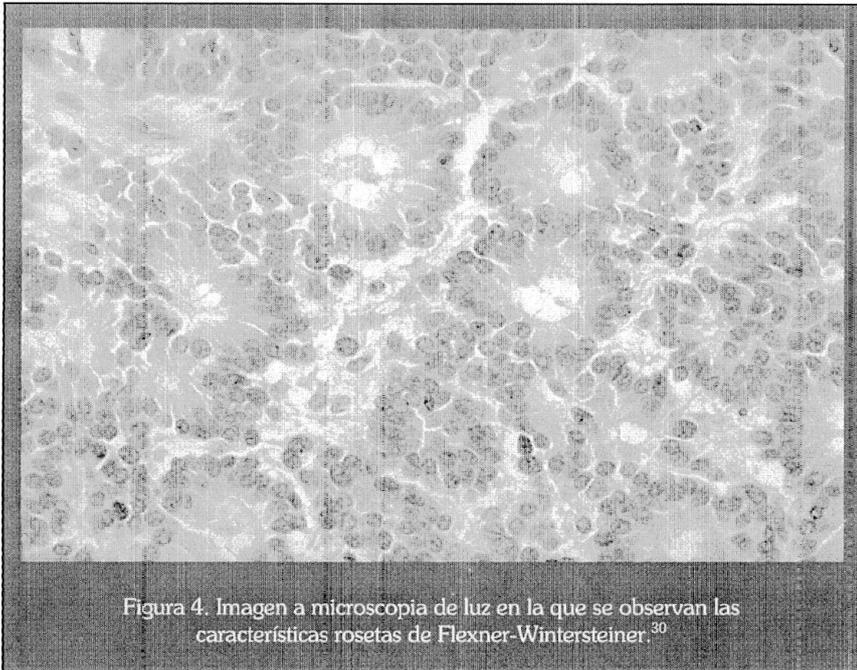
Figura 3. Imagen de la sección de un ojo enucleado, observándose un tumor en cámara posterior correspondiente a un



Ocurre de forma esporádica hasta en el 94% de los casos y de forma hereditaria familiar en un 6 a 20%, según diferentes revisiones. Se manifiesta como una enfermedad unilateral en el 60 al 75% de los pacientes, siendo el resto bilateral.^{23,24,26,29} Aunque muchos tipos de neoplasias oculares y de órbita son tumores benignos, los tumores malignos como el retinoblastoma representan una amenaza para la vista y la vida, siendo extremadamente importante identificarlos tempranamente.¹⁸

En el diagnóstico y tratamiento del retinoblastoma, la acción de cada uno de los integrantes del equipo multidisciplinario, desde las habilidades del médico de primer contacto, hasta la experiencia del oftalmólogo en retinoblastoma, de cirujanos pediatras subespecializados, de oncólogos radioterapeutas, oncólogos médicos, especialistas en rehabilitación, trabajadoras sociales, y otros, debe asegurar al

paciente un tratamiento adecuado, cuidados de soporte y rehabilitación, logrando con esto una sobrevida y calidad de vida óptimas.



HISTORIA

El cáncer en los niños pequeños es inusual y siempre ha sido motivo de curiosidad. Aunque la época en que se describió por primera vez en la literatura este fascinante tumor es aún cuestión de debate, el retinoblastoma seguramente ha acompañado a la humanidad desde su inicio. El caso de un niño fallecido de 3 años de edad con proptosis por un enorme tumor orbitario de crecimiento acelerado incitó a Pieter Pauw (1564-1617), anatomista del siglo XVI, a realizarle una autopsia. Las notas publicadas de dicha autopsia fueron descubiertas en el siglo XIX, primero por Julius Hirschberg, oftalmólogo e historiador alemán, y posteriormente por un médico de Boston, Edwin B. Dunphy, quien sugirió que el niño cursó probablemente con un

retinoblastoma. Una traducción minuciosa de los textos originales en latín, sugiere que un tumor orbitario, como el rhabdomyosarcoma embrionario, pudiera explicar igualmente las observaciones de Pieter Pauw. Otras neoplasias malignas orbitarias de crecimiento rápido incluyen las leucemias, y las metástasis de sarcoma de Ewing, de meduloblastoma y de tumor de Wilms. La lista es casi interminable, y prácticamente cualquier tumor que ocurre en el cuerpo humano puede tener origen en la órbita. Aunque la descripción del Dr. Pauw no da suficiente información se cree esta puede ser la primera descripción de un caso de retinoblastoma.³¹

William Hey en 1805, acuñó el término “fungus haematodes” para describir un tumor fungoso que afectaba al globo ocular y que destruía su estructura interna. En 1809 el cirujano escocés James Wardrop reunió la información observada por Hey. A pesar de no haber contado con un microscopio, sus disecciones meticulosas y astutas interpretaciones de algunos de estos ojos, lo llevaron a concluir que este tumor se originaba en la retina. Wardrop documentó la invasión de este tumor al nervio óptico y al cerebro. Y posteriormente, describió metástasis a otras partes del cuerpo. En 1821 Lorche, describió una familia en la que 4 de 7 niños estaban afectados por un tumor ocular, probablemente retinoblastoma.² En 1836 en París, Langenbech, Robin y Nystin confirmaron mediante estudios microscópicos que este tumor se originaba en la retina. En 1864, el Dr. Virchow lo llamó glioma de la retina, basando el origen del tumor en células de la glia. El Dr. Knapp³², en 1868, describió los cuatro estadios clásicos de RTB:

- I. Etapa o tumor intraocular
- II. Etapa glaucomatosa
- III. Etapa o tumor orbitario
- IV. Etapa de metástasis

En 1891, el Dr. Flexner del Hospital Johns Hopkins, fue el primero en observar rosetas dentro del tumor. Pocos años después en 1897, el Dr. Wintersteiner coincide con Dr. Flexner y propone el nombre de neuroepitelioma, haciendo notar su semejanza con conos y bastones, y suponiendo su origen en la capa fotorreceptora del ojo. Actualmente, sus nombres son asignados a dichas rosetas. La mayoría de las

células que componen este tumor histológicamente semejan células indiferenciadas de la retina embrionaria llamadas retinoblastos. Esta semejanza hizo al Dr. Veorhoff acuñar el término retinoblastoma, el cual fue adoptado posteriormente por la Sociedad Americana de Oftalmología en 1926, como término general para esta entidad. En 1970, el Dr. Tso y su grupo, establecieron que el origen de este tumor se encuentra en los precursores de los fotorreceptores. En 1971, Alfred Knudson Jr. propone la teoría del doble golpe como explicación genética del retinoblastoma.

EPIDEMIOLOGIA

A nivel mundial se presentan de 5000 a 8000 nuevos casos de retinoblastoma al año.³³ En Estados Unidos la incidencia es de 4 a 11 nuevos casos por millón de habitantes, afectando 1 en 15,000 a 20,000 nacidos vivos, por tanto se diagnostican entre 250 y 500 niños con retinoblastoma por año^{9,13,18,23,25,27,32,34,36,41}; en Inglaterra se presenta 1 nuevo caso por cada 23,000 nacidos vivos, con 20 a 50 nuevos casos por año^{26,37}; en Francia la incidencia es de 1 en 15,000 a 20,000 nacimientos²⁹; y en las Filipinas, según reportes no publicados, se estima una incidencia mayor a 1 caso de retinoblastoma por 18,000 nacidos vivos.³⁴ En nuestro país no se cuenta con las cifras precisas, sin embargo se ha calculado un promedio de 83.3 nuevos casos por año.^{18,32}

En un estudio del Dr. Seregard, et.al.³⁸, se reporta que la incidencia de retinoblastoma en la región norte de Europa se ha mantenido estable durante un período de 30 años. El número anual de casos de retinoblastoma se encontró entre 0 y 13 (media de 7) en Suecia y de 0 a 10 (media de 4) en Finlandia. La incidencia promedio por año en niños menores de 5 años fue de 11.8 y 11.2 por millón de habitantes en Suecia y Finlandia respectivamente. La incidencia acumulada fue de 11.6 por millón de niños menores de 5 años. La incidencia promedio de retinoblastoma por nacidos vivos fue de 6.7 y 6.2 por 100,000 en Suecia y Finlandia respectivamente. En Suecia 9 (3%) de 291 pacientes tenían 5 o más años a la presentación (rango de 5 a 15), mientras que en Finlandia 18 (10%) de 174 pacientes tuvieron 5 años o más (5-13 años).

No hay predisposición para la enfermedad asociada a sexo o raza, y no hay una tendencia para ocurrir en el ojo derecho o izquierdo.^{21,26} La edad promedio de diagnóstico en países desarrollados es de 18 meses, siendo el 90% antes de los 5 años de edad. En la India, la edad promedio de presentación es entre 33 y 42 meses, en Nigeria un promedio 30.4 meses³⁹, y en México una media de 27 meses, con un tiempo de evolución previo al diagnóstico con media de 5 meses.²¹ El Dr. Covarrubias del Hospital Infantil del Estado de Sonora, en un estudio realizado entre los años 1979 y 2004, reportó 25 casos de los cuales el 92% eran menores de 4 años, con un tiempo de evolución desde nueve días hasta dos años seis meses, con una media de 6 meses de evolución.⁴⁰

Los casos de retinoblastoma bilateral se diagnostican de manera más temprana, entre los 12 y los 15 meses, mientras que los casos unilaterales de forma más tardía entre los 23 y los 25 meses.^{20,23,26,34,41,42} En familias en las que hay historia de retinoblastoma y los niños han sido explorados específicamente en busca de esta enfermedad, la edad de diagnóstico es menor al año de edad.⁴¹ Al hacer el diagnóstico más temprano se ha encontrado que los pacientes que son detectados en el primer mes de vida presentan características especiales. En el estudio realizado por el Dr. Abramson⁴¹ sobre retinoblastoma neonatal con un total de 46 pacientes, se encontró que 26 de ellos tenían tumor unilateral, y el resto, 20 pacientes, presentaban tumor bilateral. Sin embargo, 22 (85%) de los 26 pacientes con tumor unilateral desarrollaron tumor en el otro ojo. Por lo tanto, 42 pacientes (91%) presentaron enfermedad bilateral en un período promedio de 10 años (rango de 1 - 50.9 años), período de seguimiento de este estudio.

La detección en estadios más tempranos lograda en países desarrollados se debe probablemente a una mejor infraestructura así como a una mayor sensibilización del público en general, a diferencia de los países en desarrollo en donde los pacientes buscan atención hasta presentar estadios avanzados.³⁹

Se estima que en el 15% de todos los cánceres existe un factor de riesgo mediado por la herencia. Este riesgo es variable según el tipo de cáncer, por ejemplo está en el 5% del cáncer de ovario, del 5% al 10% en cáncer de mama, el 25% para el carcinoma medular de tiroides y el 40% a 50% para el retinoblastoma², lo que hace a este último el prototipo de tumor para entender los conceptos básicos de genética en cáncer. Es posible que el retinoblastoma se asocie a la alteración en un solo gen, el RB1 (MIM # 180200) ya que variaciones en la región 13q14 aumentan el riesgo de desarrollar retinoblastoma.^{23,25} El RB1 es un gen de supresión tumoral dominante y su producto actúa como regulador de la proliferación celular.^{24,43}

La predisposición genética se caracteriza por una inusual edad temprana de presentación, tumores bilaterales o multifocales, hallazgo del mismo tipo de tumor dentro de una misma familia, y la tendencia a desarrollar segundos y terceros tumores en diferentes sitios. Todas estas son manifestadas en pacientes y familias con una alteración constitucional del gen RB1. Con el hecho de que el retinoblastoma se puede presentar de manera unilateral o bilateral, y la aparición más temprana de las formas bilateral y familiar, llevó a Alfred Knudson en 1971, a proponer la teoría del doble golpe de la tumorigenesis, la cual ha sido aplicada a muchos modelos de cáncer. De acuerdo con esta teoría se requieren dos mutaciones para el desarrollo de un tumor. Una mutación primaria, que puede estar presente desde el nacimiento o adquirirse posterior al nacimiento, germinal o somática, se complementa con una mutación somática adicional para provocar el desarrollo del retinoblastoma hereditario o esporádico.²⁴ Si una de las mutaciones es heredada y está presente en todas las células al nacimiento, los tumores ocurren con mayor frecuencia y a una edad más temprana, comparado con el desarrollo del tumor debido a la adquisición de dos mutaciones genéticas por separado y que ocurren en una misma célula.

Aproximadamente el 40% de los casos de retinoblastoma ocurren debido a una predisposición genética causada por una mutación en la línea germinal del gen RB1. De estos, la mayoría se presenta como una mutación de novo que no estaba presente en generaciones previas, pero que ya se encuentra al momento de la concepción, por lo tanto puede ser transmitida a las siguientes generaciones.

Aproximadamente el 10% de los pacientes tienen una historia familiar positiva por lo que tienen una verdadera predisposición genética. Los casos esporádicos, el 60% de los pacientes, se presentan de forma unilateral, no tienen historia familiar, y no tienen una mutación germinal del gen RB1, aunque se puede encontrar la mutación del RB1 en el tejido tumoral.

El 95% de los niños nacidos con una mutación germinal desarrollarán la enfermedad a una edad temprana. El patrón de herencia es autosómica dominante con una penetrancia del 90 al 99%.⁴⁴ Los hermanos de un paciente con retinoblastoma bilateral en donde hay una historia familiar positiva, tienen 45% de probabilidad de desarrollar la enfermedad. En la ausencia de historia familiar, el hermano de un paciente con retinoblastoma bilateral, tiene 1% a 2% de probabilidad para desarrollar retinoblastoma, esto basado en estudios poblacionales.

El gen del retinoblastoma, RB1, fue el primer gen predisponente de cáncer en ser clonado. Este gen se encuentra en el cromosoma 13q14. Es un gen largo, el DNA genómico contiene 27 exones y 200 kilobases en longitud. El RB1 codifica una proteína de 110 kD (pRB) que tiene 928 aminoácidos.²⁴ En el ciclo celular, pRB está primeramente involucrada en el control de la transición de la fase celular G1 a S. Además de regular la proliferación celular, el complejo pRB se encuentra involucrado en la inducción de apoptosis a través de la vía del p53.

La restitución de la función del RB en células tumorales deficientes en RB induce la detención irreversible del crecimiento celular e inhibe la actividad de la telomerasa, corrigiendo de manera simultánea dos de los cuatro eventos carcinogénicos conocidos en células humanas. Lo que realza la importancia de la terapia génica.²⁴

Es aparente que los sobrevivientes del retinoblastoma tienen un gran riesgo para desarrollar una segunda neoplasia primaria. Aunque muchas de estas neoplasias ocurren en el campo de radiación, un número significativo se desarrollan fuera del campo de radiación, sugiriendo que la alteración del RB1 predispone a neoplasias en otros tejidos fuera de la retina. El riesgo de desarrollar segundas neoplasias es del 12% a 10 años, 16% a 25 años y 30% a 40 años.⁴⁴ El osteosarcoma es la segunda neoplasia primaria más frecuente. Otros tumores incluyen sarcomas de tejidos conectivo y blando, tumores del SNC, cáncer de mama, melanoma, y carcinomas.

Los pacientes con deleción del 13q14 presentan un fenotipo característico: desarrollo lento, puente nasal ancho, labio superior fino y arqueado, filtrum largo, implantación baja de pabellones auriculares y alteraciones cardiacas y renales. Estos pacientes son vistos normalmente por el peditra, por lo que si durante el abordaje se diagnostica la deleción del 13q14, es importante que sean revisados por un oftalmólogo, que aunque la asociacón de esta deleción con retinoblastoma es baja, no debe tomarse como un factor de menor riesgo para presentarlo o que se presentará una forma menos agresiva de la enfermedad. El retinoblastoma es la única asociacón con la deleción del cromosoma 13q que puede poner en peligro la vida.⁴³

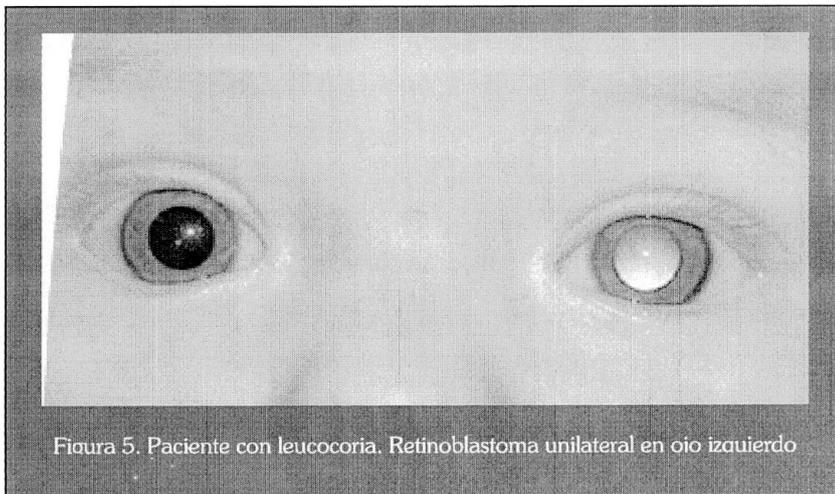
FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

En el año 2005, la Dra. Orjuela⁴⁵ publica un artículo en la revista *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, sobre el riesgo para presentar retinoblastoma esporádico debido a un bajo consumo de frutas y vegetales durante el embarazo. En este estudio investigaron la ingesta de frutas y vegetales de madres de 101 pacientes con retinoblastoma y de 172 niños sanos como control, utilizando un cuestionario dietario. La Dra. Orjuela concluyó que una baja ingesta de frutas y vegetales durante el embarazo y la consecuente disminucón en la ingesta de nutrientes como el folato y luteína/zeaxantina, necesarias para la metilacón y síntesis del DNA, así como para la funcón retiniana, puede aumentar el riesgo de tener un bebé con retinoblastoma esporádico. Otro estudio de los factores de riesgo para tumores neonatales realizado por el Dr. Berbel³, menciona que el tratamiento hormonal (anticonceptivos orales o antiabortivos durante la gestacón, o aplicacón de tratamientos para la esterilidad) se asoció en 6 casos, dos hemangiomas, un neuroblastoma, dos teratomas y un retinoblastoma.

CUADRO CLINICO

La presentacón clínica del retinoblastoma es numerosa y variada en todos los estadios. El síntoma de presentacón más frecuente es la leucocoria (50-60%),

descrita como una pupila blanca (Figuras 5y 6); y en segundo lugar es el estrabismo (20%), que ocurre como resultado de la pérdida de la visión del ojo afectado (Figura 7). Otra sintomatología referida incluye disminución de la agudeza visual, ojo rojo,



inflamación ocular u orbitaria, o glaucoma. La proptosis es un síntoma de presentación todavía frecuente en la mayoría de los países en desarrollo.^{20,23,25,29,34,35,41,46}

En dos estudios de pacientes con retinoblastoma realizados por el Dr. Abramson^{33,47}, en donde se revisaron 1265 y 16456 expedientes respectivamente, se encontraron cerca de 32 signos de presentación de dicho tumor. El signo el más común de presentación fue la leucocoria (56.2%/54%), seguido del estrabismo (23.6%/19%), alteración en la visión (7.7%/4%), e historia familiar positiva (6.8%/5%). No hubo correlación entre los síntomas de presentación y la lateralidad, el sexo, la raza o la sobrevida. La hemorragia vítrea, microftalmos, y la celulitis orbitaria, son signos raros de presentación. El Dr. Rodrigues et al²⁰, reportaron que el signo de presentación más frecuente en Brasil fue la leucocoria en el 79%, seguido por el estrabismo en un 10.7%. En 34 (10.7%) de 327 pacientes se encontraron otras presentaciones como la hiperemia conjuntival, ceguera, glaucoma, anorexia, apatía, falla de medro, fiebre, nistagmo y secreción ocular. Una vez que el tumor se torna extraocular, se presenta como una masa orbitaria con proptosis; y al dar metástasis a

sistema nervioso central, el retinoblastoma puede cursar con cefalea, vómitos, anorexia e irritabilidad.

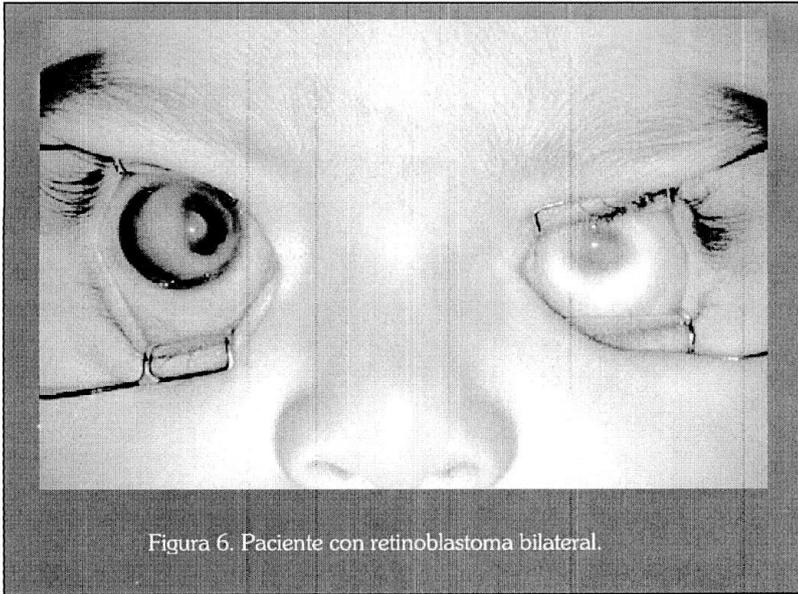
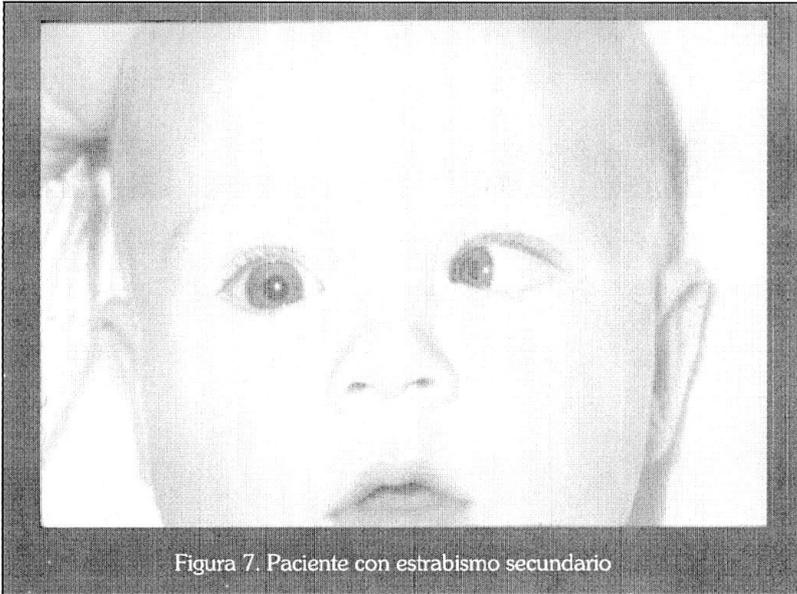


Figura 6. Paciente con retinoblastoma bilateral.

El Dr. Lueder⁴⁸ encontró que en 28 de 36 pacientes, los padres fueron quienes notaron inicialmente una alteración; de estas 16 (57%) fueron alteraciones del reflejo rojo, 4 (14%) estrabismo, 4 (14%) estrabismo y alteración del reflejo rojo, en 2 (7%) se reportó una pupila midriática y fija, ojo rojo en 1 (4%) y opacidad corneal en 1 (4%). En el resto de los pacientes el médico fue quien notó la alteración ocular previo al desarrollo de leucocoria o estrabismo. Cuando el diagnóstico se realiza de manera temprana, previo al mes de edad, los signos de manifestación inicial se presentan de manera inversa, siendo la historia familiar el dato más frecuente (67%), seguido por la leucocoria (13%), repartiéndose el 20% restante entre estrabismo, proptosis, falla de medro, sangrado al nacer, y presencia de una facies peculiar.⁴¹ En el estudio del Dr. Lueder, previamente mencionado⁴⁸, encontraron que 14 (39%) de 36 pacientes tenían retinoblastoma bilateral. De estos, 5 fueron vigilados desde el

nacimiento mediante varias exploraciones bajo anestesia por tener historia familiar de retinoblastoma. Los tumores en todos estos casos se detectaron y trataron previo al desarrollo de signos oculares. Nueve de 10 ojos de este grupo presentaron una agudeza visual de 20/30 o mejor. El ojo restante tuvo agudeza de 20/160 debido a que el tumor estaba adyacente a la fovea.



Según el patrón de crecimiento el retinoblastoma puede ser exofítico, endofítico o infiltrante difuso. El crecimiento exofítico, es el crecimiento del tumor por debajo de la retina; el crecimiento endofítico ocurre cuando el tumor crece hacia el vítreo, con apariencia de una masa blanca cremosa sin vasos sanguíneos en su superficie; el crecimiento infiltrante difuso es un subtipo raro que representa el 1.5% de todos los casos, se caracteriza por una infiltración plana de la retina por células tumorales sin una masa tumoral evidente.³⁴

De manera general, podrían definirse tres estadios del retinoblastoma: intraocular, extraocular y metastásico. En el estadio intraocular, el más temprano, el tumor se encuentra confinado al ojo. El retinoblastoma intraocular es de los cánceres infantiles más curables, con una sobrevida del 90% a 5 años.²⁶ Siempre teniendo en

cuenta que el retinoblastoma es un tumor agresivo que puede crecer y extenderse rápidamente.⁶ La oportunidad del oftalmólogo de observar lesiones de crecimiento temprano se realiza en pacientes con casos hereditarios, ya que al tener alto riesgo de desarrollar la enfermedad, se les debe practicar un examen con dilatación pupilar. Los hallazgos en esta etapa son lesiones únicas no mayores a 1mm de diámetro, de localización intraretiniana, de forma redondeada y simétrica, con una apariencia gris homogénea semitransparente.⁴⁹

La pérdida de adhesión de las células tumorales con diseminación a los tejidos y espacios es una característica bien conocida de progresión. Mutaciones al azar favorecen la adquisición de nuevas funciones, la capacidad de escapar del sitio de origen, degradar la matriz celular, adquirir un fenotipo más móvil e invasivo, y finalmente invadir y metastatizar. A mayor cantidad de duplicaciones que una célula presente, mayor será el número de mutaciones que puedan ocurrir. En la historia natural del retinoblastoma, la diseminación tumoral es un evento que ocurre posterior a un crecimiento significativo.⁴⁹

El retinoblastoma extraocular es un estadio avanzado, donde el tumor se ha extendido más allá de la esclera, hacia el contenido de la órbita o hacia el nervio óptico con extensión directa a sistema nervioso central o metástasis a distancia.²⁶ En la enfermedad avanzada, se observan con regularidad lesiones avasculares en el vítreo que sugieren adaptación al ambiente local. El retinoblastoma extraocular es la variedad de mayor prevalencia en países en desarrollo, lo cual se inexplica por el retraso en la búsqueda de atención y referencia a un médico especialista. La supervivencia de los pacientes en este grupo para 5 años se ha estimado en menor al 10%.²⁶ Usualmente, pero no siempre, los ojos destruidos por el tumor pertenecen a niños mayores de 12 meses.⁴⁹

El retinoblastoma trilateral es un síndrome que involucra tumores intracraneales de la línea media en niños con la forma heredable del retinoblastoma. Se refiere a un tumor pineal primario o a un tumor intracraneal ectópico, localizado en la región supraselar o pineal.^{25,26,50} Se observa en el 8% de los pacientes con tumor bilateral o retinoblastoma familiar. Los pacientes con retinoblastoma trilateral pueden presentarse con cefalea, vómitos, hidrocefalia y datos meníngeos. Estudios

histopatológicos han demostrado que las lesiones intracraneales corresponden a tumores neuroectodérmicos primitivos en un 61.5%. Estudios de autopsia, histopatológicos y radiológicos no han demostrado una localización específica, aunque en la mayor parte de los casos el diagnóstico propuesto fue de pineoblastoma.⁵⁰

El diagnóstico se realiza aproximadamente 2 años después del diagnóstico del intraocular y puede ocurrir hasta los 11 años de edad. Los pacientes que se presentan asintomáticos al diagnóstico tienen una mejor sobrevida general.²⁶ El retinoblastoma trilateral es un tumor independiente que no resulta de la diseminación de la lesión intraocular, es usualmente letal, con una sobrevida de 9 a 11.2 meses.^{23,24,26,50}

El sitio más común de metástasis es el cerebro por extensión directa a través del nervio óptico. El pronóstico es pobre una vez que han ocurrido metástasis. Diversos estudios analizan los factores de riesgo asociados a la enfermedad metastásica, entre ellos se encuentra la investigación del Dr. Finger et al⁵¹, en la que se encontró que la invasión a la úvea, órbita, y nervio óptico continúan siendo los predictores más importantes para el retinoblastoma metastásico. La bilateralidad y el retraso en el diagnóstico son también factores importantes. Se han identificado factores histopatológicos de alto riesgo que pueden predecir la presencia de metástasis y que son de vital importancia para considerar la terapia adyuvante. La infiltración coroidea, invasión retrolaminar del nervio óptico, la invasión del nervio óptico en el sitio de la sección, inflamación de la esclera, y extensión extraescleral, son factores de riesgo, ya bien conocidos, predictivos de metástasis. La enfermedad metastásica es rara en países desarrollados con una sobrevida a 5 años mayor del 90% posterior a un tratamiento adecuado, pero continua siendo la mayor causa de mortalidad, asociada al tumor, en países en desarrollo.⁵² En el estudio realizado por el Dr. Leal del Grupo Mexicano de Retinoblastoma¹⁸, reportó el estadio al diagnóstico, según la clasificación de St Jude's, aproximadamente 30% en estadio avanzado, 52% limitado al ojo y un 7.4% limitado a la retina.

DIAGNOSTICO

Al evaluar el estado de salud del sistema visual de un niño, el médico debe conocer varios factores:⁵³

1. El desarrollo normal del globo ocular y de la visión;
2. Los métodos disponibles para explorar el globo ocular y la visión según la edad del paciente; y
3. Cuáles elementos del ojo y visión deben explorarse de acuerdo a la edad del paciente.

En general, para pacientes desde el nacimiento hasta los 4 años de edad, durante la exploración oftalmológica debe explorarse los párpados y la órbita; debe realizarse un examen externo del globo y la órbita, se evalúa la movilidad y el balance muscular, así como la reactividad de las pupilas. Toda esta información puede obtenerse utilizando una simple lámpara de mano. También es importante revisar la claridad del eje visual a través del reflejo rojo con un oftalmoscopio, y más adelante en pacientes cooperadores debe evaluarse la agudeza visual.^{53,54} (Tabla 1)

Como ya se mencionó previamente, la leucocoria y el estrabismo son los signos relevantes para el diagnóstico de retinoblastoma más frecuentes, presentándose en más del 50% de los casos.²⁹ El Dr. Abramson³³ encontró que en el 80% de los casos de retinoblastoma, un pariente fue el primero en encontrar los síntomas. De aquellos con historia familiar negativa el familiar detectó el síntoma inicial en el 87%, el pediatra en el 8% y el oftalmólogo 2%. Siendo el oftalmólogo quien detectó el síntoma inicial en el 47% de los pacientes con historia familiar positiva, siendo el resto detectados por familiares o amigos. Una exploración con oftalmoscopia puede detectar lesiones tan pequeñas de hasta 0.002mm.⁵⁵ El Dr. Lueder en agosto del 2005⁴⁸, publicó sus observaciones entre la persona que realizó el diagnóstico y el desenlace de la enfermedad en 36 pacientes. Los familiares notaron anomalías oculares en 9 de 14 pacientes con tumor bilateral.

La enucleación de por lo menos un ojo se requirió en 8 de estos 9 pacientes (89%); 22 pacientes (61%) presentaron retinoblastoma unilateral. En veinte de estos

pacientes los familiares notaron la alteración, de los cuales todos requirieron enucleación. En dos pacientes el pediatra, durante la exploración de rutina, encontró alteración del reflejo rojo, ambos a la edad de 9 meses. Ninguno de los dos pacientes tenía historia familiar de retinoblastoma. Un paciente tenía el tumor en la fóvea y el otro en la región peripapilar. La agudeza visual de la paciente con el tumor en la fóvea, a los 6 años, fue de 20/400. Y la agudeza visual final de la paciente con el tumor peripapilar a los 6 años fue de 20/200.

Tabla 1. Recomendaciones según edad, información ocular y métodos de evaluación

EDAD	INFORMACION	METODO
NEONATO A 2 AÑOS	<ul style="list-style-type: none"> • Párpados y orbita • Examen externo • Movilidad del ojo y balance muscular • Pupilas • Claridad del eje visual 	<ul style="list-style-type: none"> • Lámpara de mano • Lámpara de mano • Reflejo de luz corneal, prueba de cubrir y descubrir • Lámpara de mano, respuesta directa y consensual a la luz • Prueba de reflejo rojo
2 A 4 AÑOS	<ul style="list-style-type: none"> • Párpados y orbita • Examen externo • Movilidad del ojo y balance muscular • Pupilas • Claridad del eje visual • Agudeza visual • Fondo de ojo 	<ul style="list-style-type: none"> • Lámpara de mano • Lámpara de mano • Reflejo de luz corneal, prueba de cubrir y descubrir • Lámpara de mano, respuesta directa y consensual a la luz • Prueba de reflejo rojo • En pacientes cooperadores, utilizar pruebas de agudeza visual según edad • En pacientes cooperadores, Oftalmoscopia directa
5 AÑOS EN ADELANTE	<ul style="list-style-type: none"> • Párpados y orbita • Examen externo • Movilidad del ojo y balance muscular • Pupilas • Claridad del eje visual 	<ul style="list-style-type: none"> • Lámpara de mano • Lámpara de mano • Reflejo de luz corneal, prueba de cubrir y descubrir • Lámpara de mano, respuesta directa y consensual a la luz • Prueba de reflejo rojo

- Agudeza visual
- Fondo de ojo
- Cartilla de Snellen
- Oftalmoscopia directa

Vision screening guidelines. *The American Academy of Pediatrics*.⁵³

En el abordaje del paciente con alteraciones oculares es importante tomar una biometría hemática, electrolitos séricos, examen general de orina, pruebas de función hepática, las cuales nos ayudarán a excluir otras enfermedades sistémicas que

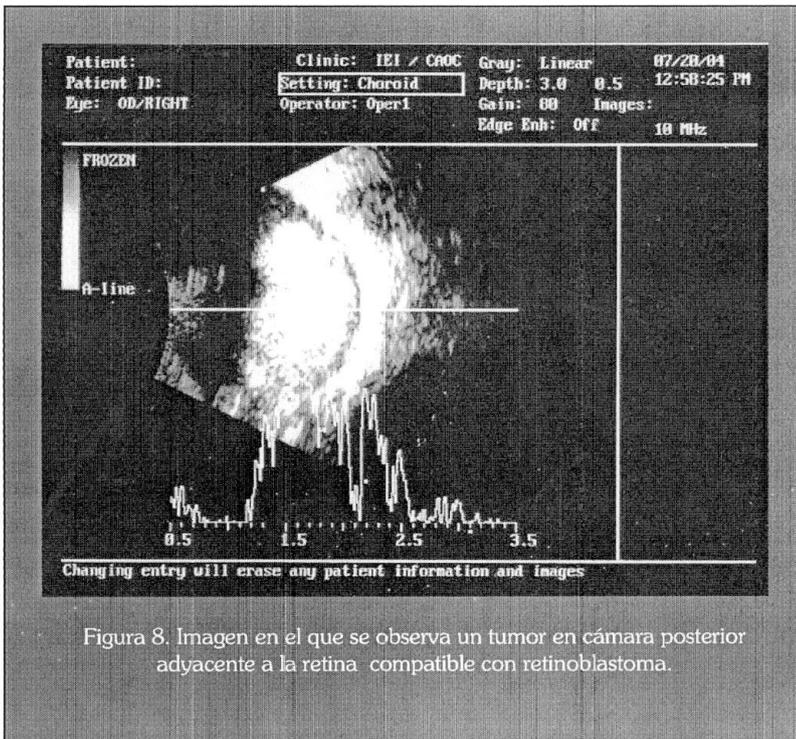
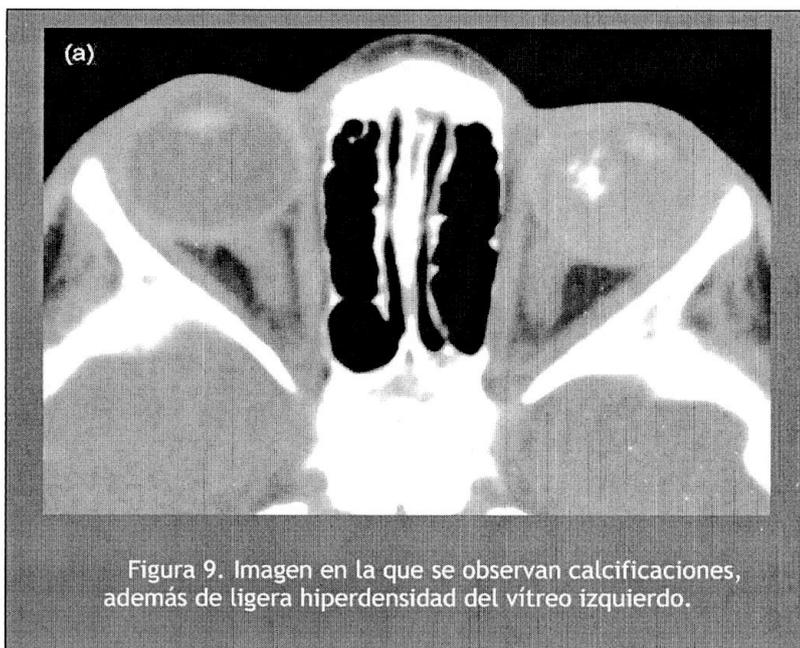


Figura 8. Imagen en el que se observa un tumor en cámara posterior adyacente a la retina compatible con retinoblastoma.

pueden confundirse con retinoblastoma.

Los estudios de imagen se deben utilizar para todos los pacientes con sospecha de retinoblastoma para determinar la presencia de invasión retrobulbar, metástasis intracraneales, así como la presencia de tumores adicionales. Estos estudios incluyen al ultrasonido (USG) ocular, la tomografía computadorizada (TAC) craneal y la resonancia magnética (RM). Además los estudios de imagen pueden

diferenciar entre otras condiciones que clínicamente semejan al retinoblastoma.^{55,56} El USG ocular es útil para distinguir al retinoblastoma de otras entidades no cancerosas.^{27,55} (Figura 8) También es útil en la detección de calcificaciones, con una precisión del 80%.⁵⁶ En pacientes con retinoblastoma y medios oculares turbios debidos a hemorragia en vítreo, desprendimiento de retina o reacción inflamatoria que impide la valoración del polo posterior, la utilización del examen ultrasonográfico es determinante para un adecuado diagnóstico. Además de poder ser utilizado para monitorizar el tamaño del tumor previo y posterior a la aplicación del tratamiento elegido.²⁷



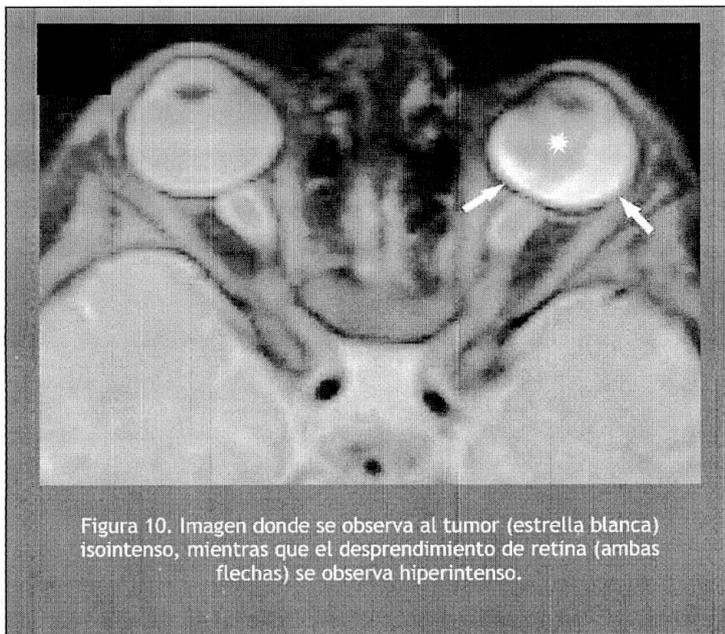
El estudio de TAC craneal y de órbita es un método sensible para diagnosticar y detectar calcificaciones intraoculares y muestra la extensión intraocular del tumor aún en la ausencia de calcificaciones.(Figura 9) Una TAC de alta resolución con cortes delgados (1.5mm) puede detectar tumores y calcificaciones de hasta 2mm con una gran precisión. Más del 95% de los retinoblastomas presentan calcificaciones en la TAC. La presencia de calcificaciones intraoculares en pacientes menores de 3 años es altamente sugestivo de retinoblastoma.⁵⁶ Este tipo de neuroimagen es mucha

utilidad en evaluar la anatomía del sistema nervioso central, incluyendo el nervio óptico, por posible extensión del retinoblastoma.⁵⁵ Tanto la TAC como el USG tienen menor valor en la identificación de invasión local o en distinguir al retinoblastoma de otras lesiones simuladoras.⁵⁶

La Resonancia Magnética (RM) es útil para estimar el grado de diferenciación del retinoblastoma pero no es tan específica como la tomografía debido a su falta de sensibilidad para detectar calcificaciones.^{34,56} (Figura 19) La apariencia del retinoblastoma en una RM es lo suficientemente específico para diferenciarlo de lesiones simuladoras. La RM ayuda a definir la extensión en todos los aspectos del globo ocular, y eventualmente la extensión extraocular, metástasis intracraneales y/o segundos tumores. Aunque la RM solo puede detectar lesiones mayores de 2mm⁵⁶, se considera actualmente el estudio de elección, ya que no solo tiene el potencial para detectar pequeñas lesiones, sino también tiene la habilidad de realizar exploraciones tridimensionales, combinado con una alta resolución al utilizar gadolinio en búsqueda de lesiones intracraneales.⁵⁵ La RM tiene la capacidad de diferenciar el tipo de crecimiento del retinoblastoma, ya sea endofítico, exofítico o difuso. En la fase T1W el retinoblastoma se observa como una imagen hiperintensa, comparada con el vítreo. En la fase T2W se observa el tumor como una señal de baja intensidad.^{55,56} De todos los estudios disponibles, la RM se ha convertido en la herramienta más útil en la valoración del paciente con retinoblastoma.

El diagnóstico diferencial del retinoblastoma incluye entidades que producen leucocoria, desprendimiento de retina o masas retinianas. La mayoría de estas enfermedades se pueden diferenciar mediante una adecuada exploración física. En un estudio realizado por los doctores Howard y Ellsworth⁵⁷ en el que estudiaron 500 pacientes con leucocoria, 265 presentaron otro diagnóstico diferente a retinoblastoma. Entre los diagnósticos diferenciales se encuentran: cataratas, enfermedad de Coat, coloboma, uveítis, hiperplasia vítrea primaria persistente, desprendimiento de retina, retinopatía del prematuro, toxocariasis, así como otras enfermedades congénitas, degenerativas e inflamatorias de la retina.^{23,27,34,56}

El diagnóstico prenatal debe ofrecerse a los padres que tienen historia familiar de retinoblastoma, o son en quienes se detectó una mutación. Actualmente el



diagnóstico prenatal solo se lleva a cabo en aquellas parejas quienes querrán terminar el embarazo en caso de que el producto se encuentre afectado.³⁷ Si el diagnóstico se realiza tempranamente, las posibilidades de salvar el ojo y la visión restante son buenas, y el riesgo de morir a causa del retinoblastoma es bajo.⁴³

LA PRUEBA DEL REFLEJO ROJO

La prueba del reflejo rojo (Prueba de Bruckner) da una valoración de la claridad del eje visual, de la alineación ocular y de la asimetría en los errores de refractariedad. Se utiliza para valorar anomalías del segmento posterior del ojo y opacidades del eje visual.⁵³ Esta prueba se lleva a cabo con un oftalmoscopio sostenido cerca del ojo del examinador, enfocado a la pupila del paciente a una distancia de 30 a 45cm, aproximadamente la longitud del brazo del explorador. La prueba debe realizarse en un cuarto oscuro en un paciente con los ojos abiertos, de preferencia voluntariamente. Para considerarse normal, el reflejo de ambos ojos

tiene que ser simétrico. Áreas oscuras en el reflejo, un reflejo disminuido en un lado, la falta de reflejo rojo, o la presencia de un reflejo blanco son indicaciones todas de referencia a un oftalmólogo.^{58,59}

Un resultado falso positivo es común debido varias situaciones: 1. Miosis; 2. Pacientes poco cooperadores; 3. Dificultad en interpretar el resultado; y 4. Variaciones en el color del reflejo debido a variaciones en el color del pigmento retiniano.⁵³ La Academia Americana de Pediatría presentó las siguientes recomendaciones respecto a la prueba del reflejo rojo⁵⁹:

1. Se debe realizar una prueba de reflejo rojo a todos los niños durante los dos primeros meses de vida por un pediatra o médico de primer contacto entrenado en esta prueba.
2. El resultado de la prueba del reflejo rojo se tiene que calificar como negativa o normal cuando el reflejo de los dos ojos es equivalente en color, intensidad y claridad, y no hay opacidades ni áreas blancas (leucocoria) dentro del área de ambos reflejos rojos.
3. Un resultado positivo o anormal de una prueba de reflejo rojo (diferencia de color, intensidad o claridad de los reflejos, o la presencia de opacidades o reflejo blanco), tiene que ser seguido de una de dos acciones de manera rápida:
 - a. La prueba de reflejo rojo se complementará con un examen con dilatación pupilar. Se pueden utilizar gotas de Tropicamida al 1% o fenilefrina al 2.5%.⁵⁸
 - b. Exploración por un oftalmólogo con experiencia en la exploración y tratamiento de pacientes pediátricos, incluyendo la exploración de fondo de ojo, utilizando oftalmoscopia indirecta posterior a dilatación pupilar.
4. A los pacientes en categorías de alto riesgo, incluyendo familiares de pacientes con retinoblastoma, cataratas congénitas, displasia congénita de retina, y otras alteraciones congénitas retinianas y lenticulares, se les debe realizar inicialmente una prueba de reflejo rojo con dilatación, o una exploración por un oftalmólogo con experiencia en la exploración y

tratamiento de los ojos de pacientes pediátricos, como se describió previamente.(3b)

5. Los pacientes con historia de leucocoria (un reflejo pupilar blanco) en uno o ambos ojos notado por los padre o por cualquier observador o en cualquier exploración física, y aquellos con ausencia de un reflejo rojo, deben ser revisados por un oftalmólogo con experiencia en la exploración y tratamiento de los ojos de pacientes pediátricos, como se describió previamente.(3b)

ESTADIFICACIÓN

Se han desarrollado varios sistemas de estadificación para establecer la severidad al momento de la presentación, así como métodos predictivos de éxito posterior al tratamiento inicial. Un sistema de clasificación útil es una herramienta que ayuda a generar mapas para el tratamiento inicial, nos da un panorama general sobre el pronóstico previo al tratamiento, y el pronóstico de la morbilidad relacionada con el mismo.^{26,49} Entre las clasificaciones utilizadas para estatificar al retinoblastoma hoy en día se encuentran el sistema de Reese-Ellsworth (RE), la clasificación de St Jude´s, la clasificación clínico-patológica de Pratt, y la Clasificación Internacional de Retinoblastoma Intraocular. Recientemente, el Dr. Linn Murphree, propuso una clasificación que se basa en una estadificación intraocular. El grupo del Dr. Shields⁶⁰ propuso una clasificación basada en las características clínicas, en la que se predice el éxito del tratamiento.

El sistema de RE divide a los ojos de acuerdo a la extensión y localización de la enfermedad determinada por oftalmoscopia en 5 grupos, del I al V, con 10 subgrupos, a y b para cada uno de ellos.⁴⁹ (Tabla 2)

Tabla 2. Clasificación de Reese-Ellsworth

Grupo I – Muy favorable

- Ia. Tumor solitario <4DD en o por detrás del ecuador
- Ib. Tumores múltiples, ninguno >4DD, todos en o por detrás del ecuador

Grupo II – Favorable

- Ila. Tumor solitario, 4 a 10DD, en o por detrás del ecuador
- Ilb. Tumores múltiples, 4 a 10DD por detrás del ecuador

Grupo III – Dudoso

- IIIa. Cualquier lesión anterior al ecuador
- IIIb. Tumores solitarios mayores a 10DD por detrás del ecuador

Grupo IV – Desfavorable

- IVa. Tumores múltiples, algunos mayores a 10DD
- IVb. Cualquier lesión que se extienda por delante de la ora serrata

Grupo V – Muy desfavorable

- Va. Tumor masivo que involucre más de la mitad de la retina
 - Vb. Siembras vítreas
-

El sistema de St Jude´s se ha utilizado ya durante ciertos años, con su última revisión en 1997. Este sistema incorpora la historia natural del retinoblastoma usando la información que se ha acumulado de enucleaciones así como información clínica acerca de la extensión de la enfermedad tomada de expedientes clínicos. (Tabla 3)

Correlacionando los signos de presentación con los sistemas propuestos, se observó que la leucocoria se relacionaba con estadios de Reese-Ellsworth Va o Vb, mientras que el estrabismo estaba invariablemente asociado a tumores de mácula o desprendimientos de retina en región macular.⁴⁷ En el estudio del Dr. Abramson³³ el estadio más frecuente al diagnóstico en todos los ojos diagnosticados con retinoblastoma fue el grupo V de Reese-Ellsworth. La probabilidad de que los pacientes sin historia familiar se diagnosticaran con estadio V de RE fue el doble de aquellos con historia familiar positiva de retinoblastoma.

Tabla 3. Sistema de estadificación de St Jude, modificado en 1997

Estadio I – Tumor confinado a la retina

- A. <6DD
- B. Lesiones múltiples, todas <6DD
- C. Lesiones solitarias o múltiples que involucran <50% de la retina por detrás del ecuador
- D. >50% de afección posterior al ecuador
- E. Afección de >50% de la retina, o con la afección anterior al ecuador

Estadio II – Tumor confinado al globo ocular/extrarretiniano

- A. Extiende a la cabeza del nervio óptico
- B. Se extiende a la coroides
 - 1. Extiende a coroides
 - 2. Extiende a coroides con reemplazo
- C. Afección cámara anterior
- D. Extiende a cabeza de nervio óptico o coroides
- E. Extensión a coroides (1 o 2) y nervio óptico

Estadio III – Extensión extracoroidea

- A. Extiende a emisarias
- B. Extiende más allá del corte del nervio óptico (incluye subaracnoides)
- C. Extiende a través de la esclera a la órbita
- D. Se extiende a coroides (1 o 2) y más allá del corte del nervio óptico (incluye subaracnoides)
- E. Se extiende a través de la esclera y corte del nervio óptico

Estadio IV – Enfermedad distante

- A. Se extiende por el nervio óptico al cerebro (incluye el líquido cefalorraquídeo)
 - B. Metástasis por torrente sanguíneo a tejidos blandos, ganglios o hueso
 - C. Metástasis a médula ósea
-

Actualmente existen dos nuevas clasificaciones que se están utilizando en la valoración de los pacientes con retinoblastoma, con las que se están obteniendo buenos resultados, tablas 4 y 5.

Cuadro 4. Clasificación ABC

Grupo A

Pequeños tumores
Tumor menor a 3 mm
Ningún tumor se encuentra a menos de 2 DD (3mm) de la fóvea o a 1 DD (1.5mm) del nervio óptico
Sin siembras vítreas
Sin desprendimiento de la retina

Grupo B

Tumor (es) confinado a la retina, en cualquier ubicación.
Sin siembras vítreas
No hay un desprendimiento de retina mayor a 5 mm a partir de la base del tumor

Grupo C

Existe una fina/difusa o localizada siembra vítrea y/o
Desprendimiento de retina mayor que para el grupo B a desprendimiento total de retina.
No hay masa tumoral, cúmulos o bolas de nieve en el vítreo o en el espacio subretiniano

Grupo D

Siembras vítreas masivas con bolas de nieve o masas no vascularizadas en el vítreo y/o
Desprendimiento de retina mayor que la señalada en el Grupo B o desprendimiento de retina con tumor en la zona del desprendimiento.

Grupo E

No existe potencial visual o
Se presenta 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
Ptisis o preptisis bulbo
Presentación similar a celulitis orbitaria

Tabla 5. Clasificación Internacional

Descripción de estructuras involucradas

- N0. Sin tumor en el Nervio óptico
- N1. Anterior a la lámina cribosa
- N2. Posterior lámina cribosa
- N3. Borde de sección e invasión al espacio subaracnoideo
- NX. Desconocido
- C0. Coroides negativo
- C1. Invasión Superficial de la coroides: Tumor que involucra las láminas superficiales de la coroides sin involucrar todo su espesor.
- C2. Invasión coroidea masiva: Tumor que involucra toda la profundidad de la coroides y destruye la membrana de Bruch's.
- S0. Sin Involucro escleral.
- S1. Extensión Microscópica dentro de la esclera
- S2. Extensión Microscópica a través de la esclera dentro de la órbita.

Definición de Grupos:

Grupo I: Tumor completamente resecado

- a. N0, C0, C1, C2, S0, S1
- b. N1, C0, C1, C2, S0, S1
- c. N2, C0, C1, C2, S0, S1

Grupo II. Enfermedad resecada de forma incompleta con residuo microscópico

- a. Cualquier N3
- b. Cualquier S2

Grupo III. Extensión Regional

- a. Enfermedad Orbitaria.
- b. Ganglios Preauricular o con extensión cervical

Grupo IV Enfermedad metastásica

- a. De origen sanguíneo
 - 1. Lesión única
 - 2. Lesiones múltiples
 - b. Extensión a SNC
 - 1. Lesión prequiasmática
 - 2. Masa en SNC
 - 3. Enfermedad leptomenígea
-

El tratamiento del retinoblastoma tiene como objetivo reducir la mortalidad, preservar una visión útil y evitar complicaciones a largo plazo.^{9,13,21,26,61} Este tratamiento debe ser personalizado debido a la complejidad de la enfermedad y a las opciones terapéuticas disponibles, debiendo considerar los siguientes factores: el tamaño del tumor, su localización, la lateralidad, si la enfermedad es hereditaria, el riesgo de metástasis y segundas neoplasias primarias, el estado general y edad del paciente.^{256,52,62} El tratamiento del retinoblastoma ha cambiado de manera dramática en la última década. Los avances en el diagnóstico y tratamiento han logrado que hoy en día los niños con retinoblastoma sobrevivan a este tumor⁵¹. Si se realiza el diagnóstico tan pronto aparecen los síntomas de leucocoria y estrabismo, con un tumor limitado a la retina, se iniciará un tratamiento conservador. En los países desarrollados, el retinoblastoma se ha convertido en una enfermedad curable; en regiones más pobres, aunque se sigan observando frecuentemente casos extraoculares severos, el pronóstico ha mejorado debido a nuevos esquemas de radio-quimioterapia.²⁹

Las modalidades de tratamiento actuales disponibles para retinoblastoma incluyen:

1. Cirugía.
2. Radioterapia
3. Braquiterapia
4. Fotocoagulación
5. Crioterapia
6. Quimioterapia (Sistémica, Intraocular)
7. Termoterapia

Algunos casos requerirán de la combinación de estos tratamientos para controlar la enfermedad.²⁶ Históricamente, la enucleación era el tratamiento de

elección para el retinoblastoma unilateral, ya que la enfermedad era diagnosticada en etapas avanzadas, además de haber muy poca expectativa de preservar la visión.^{21,26} En casos bilaterales, el ojo que llevó al diagnóstico normalmente tiene un estadio más avanzado, siendo este enucleado, mientras que al otro ojo se da tratamiento conservador.²⁴ Se ha observado una disminución importante en la frecuencia de la enucleación, disminuyendo de 96% para retinoblastoma unilateral en 1974, hasta menos del 75% en años recientes. Aunque continua siendo la terapia de elección para pacientes con estadios intraoculares avanzados, especialmente cuando solo se encuentra afectado un solo ojo.⁵²

La enucleación era el tratamiento primario de elección, pero avances en la quimioterapia, tratamiento con láser, radiación focal y tratamientos con calentamiento o congelación han aumentado de manera importante el salvamento del globo ocular.⁶³ La preservación del globo ocular, definido como éxito del tratamiento, se reporta en un 85% de pacientes tratados cuando el tumor se encuentra en estadios menos avanzados (RE I a IV), y en 47% de los pacientes cuando es más avanzado (RE V).

En México¹⁸, basado en un grupo de 500 pacientes, de los cuales 364 requirieron tratamiento quirúrgico, 23 (6.3%) pacientes recibieron el procedimiento para preservación del globo ocular y a 341 (93.7%) se les practicó enucleación. Con una supervivencia libre de enfermedad del 89% a 73 meses de seguimiento. En el estudio del Dr. Covarrubias⁴⁰, se reportaron 25 casos de los cuales, 27 ojos estaban afectados. De 20 ojos en estadio I y II de Grabowski el tratamiento de elección fue la enucleación, encontrándose los pacientes actualmente en remisión completa; aquellos ojos con estadios III y IV además de enucleación recibieron radioterapia y quimioterapia, representando cinco pacientes, de los cuales tres no lograron la remisión y fallecieron en un lapso de 7 a 10 meses por metástasis a sistema nervioso central. Los otros dos pacientes preservaron un ojo en el cual conservaban la visión.

Los protocolos de quimioterapia actual incluyen entre sus drogas al carboplatino, vincristina y etopósido; siendo la experiencia mexicana basada en ciclofosfamida, doxorubicina, cisplatino o carboplatino entre otras. El porcentaje de

salvamento del globo ocular esta reportado entre el 66 al 78% en los casos más severos de retinoblastoma.

En el estudio realizado por el Dr. Sant et al⁶⁴, en donde se evaluó la sobrevida en 28 grupos de pacientes con retinoblastoma de 17 países en Europa, se observó una sobrevida para ambos sexos del 93% a 5 años. Los niños diagnosticados en el primer año de vida tuvieron una sobrevida ligeramente mayor del 94%, comparados con los diagnosticados posteriormente de un 92%. La quimiorreducción combinada con el tratamiento de consolidación ha surgido como la mejor opción terapéutica para preservar la visión. El Dr. Shields⁶¹ concluye su artículo mencionando que es muy alentador el explorar pacientes que han recibido un régimen de quimiorreducción seguido de un plan de consolidación cuidadosamente seleccionado y encontrar solo una cicatriz residual más pequeña que el tumor inicial.

El consejo genético debe ser una parte integral de la terapia de estos pacientes, aplicando tanto a casos unilaterales como bilaterales. Todos los padres de pacientes con retinoblastoma deben ser examinados buscando signos de regresión espontánea. Aunque esta situación es inusual, es muy importante confirmarlo, ya que la presencia de este significa que uno de los padres es portador de un gen anormal o mutante de retinoblastoma y toda su descendencia tendrá aproximadamente el 50% de probabilidad de desarrollar retinoblastoma.³⁷ El consejo genético no debe darse de manera inmediata en todos los casos. Las familias con retinoblastoma pueden tener el caso inicial debido a una mutagénesis embrionaria, causando un mosaico genético en los gametos. Una proporción significativa (10-18%) de los niños con retinoblastoma tienen un mosaico somático genético, haciendo la historia genética más compleja y haciendo el consejo genético más complejo.⁹

El tratamiento del retinoblastoma hoy en día es complejo y lleno de retos. Por este motivo, los niños con retinoblastoma tienen que ser manejados en centros con oncólogos pediatras y oculares experimentados que estén familiarizados con todos los aspectos de la enfermedad. La experiencia del médico tratante tiene un gran efecto sobre los resultados del tratamiento, pudiendo hacer una diferencia entre la vida y la muerte, y la vista y la ceguera.⁶¹

El pronóstico tanto para la vida como para la visión en pacientes con retinoblastoma ha mejorado sustancialmente en los últimos años, principalmente debido a mejora en el tiempo del diagnóstico y técnicas de tratamiento.²⁶ En Estados Unidos y Gran Bretaña se estima una supervivencia actual del 85% al 98%^{33,34}; cuando esta se calcula a 5 años, se estima una supervivencia del 88% en Gran Bretaña, 91% en Japón y de 93% en Estados Unidos. En Cuba se reporta una supervivencia global de 100% en los pacientes en los que se llevó a cabo tratamiento conservador y de 83% en los que se realizó tratamiento radical.² En Europa, la supervivencia a 5 años es de 93%.⁶⁴ Sin embargo, la mortalidad en países en desarrollo continúa siendo alta, hasta del 50%.^{35,52}

El promedio de cura es casi del 90% si el nervio óptico no está afectado y la enucleación se realiza antes de que el tumor atraviese la lámina cribosa. Una vez que el tumor ya atravesó la lámina cribosa la supervivencia disminuye al 60%, aún si el extremo de corte del nervio se encuentra libre de células tumorales. Si se encuentran células tumorales en la región de sección del nervio, la supervivencia es menor del 20%.³⁴

La edad al diagnóstico y al inicio del tratamiento tiene un efecto importante sobre el pronóstico de la vida y la visión. Los pacientes diagnosticados antes de los 2 años de edad tienen una mayor supervivencia a 3 años que aquellos diagnosticados después de los 2 años de edad. En un estudio realizado en 17 países de Europa se encontró que cuando el diagnóstico se realiza antes del año de edad existe una ligera mejoría en la supervivencia (94%) comparada con aquellos que se diagnosticaron posteriormente (92%).⁶⁴ Los pacientes que son diagnosticados a edades mayores usualmente presentan enfermedades más avanzadas y tienen un mayor riesgo de extensión extraocular y metástasis, las cuales son las principales causas de mortalidad en pacientes con retinoblastoma. Además de que tumores más extensos requieren tratamientos más intensivos, lo cual afecta adversamente la cantidad de visión útil o peor aún, la supervivencia del paciente.²⁶

La sobrevida de los pacientes que se presentaron con leucocoria sobrepasó el 85% a los 5 años para ambas presentaciones tanto unilateral como bilateral. Aquellos pacientes que se presentaron con estrabismo tuvieron los mismos porcentajes de sobrevida a 5 años, más del 90% para ambas presentaciones tanto unilateral como bilateral.³³ En el estudio del Dr. Rodrigues et al ²⁰, concluyen que el estrabismo y los estadios avanzados se asociaron a un mayor tiempo de búsqueda de consulta; los pacientes con retraso en diagnóstico, mayor a 6 meses, tuvieron peor pronóstico.

La preservación ocular de todos los ojos en pacientes en la forma esporádica que se presentaron con leucocoria fue menor del 9% a 5 años, teniendo un peor pronóstico los pacientes con enfermedad unilateral que aquellos con bilateral. Existen varios factores relacionados con el tumor en estadio intraocular que afectan la sobrevida y el salvamento ocular. Estos incluyen el número y tamaño de las lesiones, la localización, la presencia de siembras, desprendimiento de retina y la extensión del tumor en el globo ocular.

La preservación de la visión ocurre en el 90% de los pacientes diagnosticados con grupo I y II de Reese-Ellsworth; en un 30-40% para el grupo IV y del 10-15% en pacientes con enfermedad avanzada del grupo V. ³⁴ La Dra. Hall ⁶³ reporta el resultado visual obtenido del tratamiento de 74 pacientes con retinoblastoma trilateral. Se practicó la enucleación de un ojo en el 62% (46 pacientes). Los 102 ojos restantes se clasificaron según el resultado visual en 3 grupos: En el grupo I (agudeza visual 20/20 a 20/40) se encontró al 58%; en el grupo II (agudeza visual 20/50 a 20/400) al 31%; y en el grupo III (agudeza visual <20/400) al 9%. El 2% restante requirió enucleación posterior al tratamiento. También se analizaron las características del tumor según la clasificación de Reese-Ellsworth, localización, tamaño y distancia de la mácula. Encontrando que, sin tomar en cuenta el estadio VB, no existió correlación entre la clasificación de RE y el resultado visual. Con lo que concluye que los pacientes con retinoblastoma tienen actualmente un buen pronóstico para la vida; aunque el pronóstico visual, correlacionado con la localización del tumor no se puede predecir según la presentación inicial.

Los pacientes con la forma hereditaria de retinoblastoma que son portadores de la mutación germinal están predispuestos a complicaciones a largo plazo, en

particular al desarrollo de segundos tumores primarios. El más frecuente de estos, como se ha comentado, es el osteosarcoma. Los pacientes con la forma hereditaria o bilateral son susceptibles a desarrollar retinoblastoma trilateral.^{23,25,26,35} En países desarrollados, los segundos tumores primarios y el retinoblastoma trilateral son la causa más importante de muerte entre los pacientes con retinoblastoma hereditario.^{35,43} La exposición a radioterapia y quimioterapia aumenta la frecuencia de las segundas neoplasias en el retinoblastoma hereditario, debido a las alteraciones genéticas con que cursa esta variedad. El buen pronóstico de la enfermedad localizada hace innecesarios estos tratamientos, requiriendo solo vigilancia con exploraciones seriadas y estudios de imagen; recalcando, una vez más, la importancia del diagnóstico oportuno y su efecto en el pronóstico de los pacientes.²¹

El éxito del tratamiento del retinoblastoma depende de la habilidad de los padres y del médico pediatra en detectar la enfermedad cuando esta inicia y es intraocular, refiriendo precozmente a un oftalmólogo para realización de fondo de ojo y a un oncólogo pediatra para el tratamiento adecuado según el estadio de la enfermedad para no solo preservar la vida del paciente sino también la funcionalidad del ojo afectado.²⁰

EL RETINOBLASTOMA COMO PROBLEMA DE SALUD

3

Como ya se comentó en capítulos previos el retinoblastoma es un tumor agresivo que puede llevar a la pérdida de la visión, y en casos extremos, a la pérdida de la vida. El pronóstico para preservar la visión y mejorar la sobrevida es altamente influenciado por la prematurez con que se haga el diagnóstico y se inicie el tratamiento.²⁶ Se estima que de los 5000 a 8000 nuevos casos a nivel mundial, por lo menos 50% se presenta con signos y síntomas de enfermedad extraocular.³³

EL PROBLEMA DEL DIAGNOSTICO OPORTUNO

El reto actual para los que tratan el retinoblastoma es evitar la ceguera y otros trastornos serios del tratamiento que reducen el periodo de vida o la calidad de sobrevida.⁴⁰ Es de vital importancia el hacer énfasis que el diagnóstico oportuno hace la diferencia en cuanto al pronóstico del paciente. Así el éxito del tratamiento depende de la habilidad del médico en detectar la enfermedad en su estadio intraocular.

El éxito del diagnóstico precoz se logra en condiciones de detección oportuna en pacientes con historia familiar de retinoblastoma. En la ausencia de una historia familiar positiva para retinoblastoma, los padres no tienen razón para sospechar o para vigilar la aparición de signos o síntomas de retinoblastoma. Por lo tanto, los tumores crecen lo suficientemente grande para ser detectados. En la mayoría de estos pacientes la capacidad para preservar la visión es muy pobre, y existe un riesgo muy alto para enfermedad metastásica; requiriendo enucleación como tratamiento. Sin embargo, si tumores pequeños producen anomalías en el reflejo rojo que pueden ser detectadas por médicos no oftalmólogos, la visión puede ser preservada con una evaluación y tratamiento precoces.⁴⁸

Actualmente existe la preocupación de que el diagnóstico de condiciones oculares serias, como el retinoblastoma y la catarata congénita, en las que el tratamiento temprano es esencial para la salud ocular y sistémica, no se está realizando lo suficientemente temprano para minimizar las potenciales consecuencias de estas condiciones. Esta preocupación ha llevado a la consideración en varios estados de Estados Unidos, de realizar exploración obligada con dilatación pupilar de reflejo rojo a todos los neonatos o lactantes menores.⁵⁹

En los países en desarrollo usualmente el diagnóstico de retinoblastoma es tardío, pudiendo ser una causa el retraso en la referencia, además de presentaciones diferentes y más agresivas en pacientes de mayor edad.¹⁹ Erwenne y Franco, en 1989, mostraron que los padres frecuentemente negligentes a la leucocoria, como signo incipiente de retinoblastoma, y cerca del 50% de los pacientes admitidos al Hospital de Cáncer de Sao Paulo, presentaron un estadio extraocular al diagnóstico. Se estudiaron 161 casos consecutivos de retinoblastoma, admitidos entre 1975 y 1985, encontrando una fuerte asociación para afección extraocular, la edad y el tiempo de atraso del diagnóstico. Los pacientes con edad mayor de 24 meses presentaron un riesgo ocho veces mayor de estadio extraocular que aquellos menores de 12 meses de edad. Cuando el tiempo de atención posterior al síntoma inicial fue mayor de 12 meses, el riesgo de estadio extraocular fue nueve veces mayor. Este atraso fue debido probablemente a la desinformación de la población general y médica.

De los pacientes admitidos el Departamento de Oftalmología Pediátrica del Hospital de St Bartholomew en Londres, el 50% fueron referidos al oftalmólogo una semana después de la primera consulta con el pediatra general, y un cuarto de los pacientes esperaron no más de ocho semanas para realizar el diagnóstico. Fueron factores de riesgo para el atraso, los pacientes menores y el estrabismo como queja inicial. En una población de Holanda, estudiada entre 1945 y 1970, DerKinderen et al correlacionaron el diagnóstico precoz de retinoblastoma bilateral con la reducción de ceguera y muerte; demostrando que el atraso del diagnóstico debido al médico ocurrió en 59 de 110 casos, que resultó en una mayor tasa de muerte y ceguera. Concluyendo que el diagnóstico y el tratamiento precoz pueden prevenir la ceguera y la muerte precoz.

En el estudio realizado por Chantada en 1999¹⁹, en el que se estudiaron 95 pacientes con retinoblastoma, 56 fueron llevados inicialmente a un pediatra y 39 a un oftalmólogo. De los pacientes que acudieron inicialmente al pediatra, 30 se refirieron adecuadamente a un oftalmólogo, y en 26 casos el pediatra subestimó el motivo de consulta. De los 39 pacientes que acudieron a un oftalmólogo inicialmente, a 30 se les realizó el diagnóstico eficazmente, mientras que los 9 restantes necesitaron una consulta con otro oftalmólogo para que se les realizara el diagnóstico. Al respecto los autores hacen el siguiente comentario, al explorar el conocimiento de sus residentes de pediatría, encontraron que no relacionaban la edad menor a dos años con la posibilidad de desarrollo de retinoblastoma, siendo que se registró una menor edad de consulta la pediatra que al oftalmólogo. Los pacientes con tumores más extensos consultaron significativamente más tarde. Los pacientes con enfermedad intraocular tenían un tiempo promedio entre la detección de los síntomas y la consulta de 12 semanas (rango de 1-80), aquellos con extensión a órbita 24 semanas (rango de 1-90), y aquellos con enfermedad metastásica 50 semanas (rango de 1-100). La educación de los padres correlacionó significativamente con la consulta tardía, mencionando que en varias ocasiones, aunque los padres ya habían notado una alteración ocular, frecuentemente leucocoria, no lo relacionaban con la posibilidad de tratarse de un cáncer. Otro factor importante descrito, es la accesibilidad a los servicios de salud, aumentando el riesgo de enfermedad extraocular, si los pacientes no contaban con seguro médico o si vivían fuera del área de Buenos Aires. Los autores concluyen que el atraso en el diagnóstico en Argentina fue un factor importante para enfermedad extraocular, que los pacientes con afección extraocular tuvieron un tiempo relativamente largo entre el primer síntoma y la atención médica. Lo cual fue íntimamente relacionado con el nivel de educación de los padres; las familias con menor nivel de educación tenían menor conocimiento sobre los signos y síntomas de retinoblastoma, no correlacionando la posibilidad de leucocoria con cáncer.

En el año 2002, el Dr. Butros⁴², escribe un artículo sobre el retraso en el diagnóstico en 57 pacientes. En este estudio reporta que son los familiares los primeros reconocer los síntomas de retinoblastoma, pero en el 77% de los pacientes estudiados, son los mismos familiares los que atrasan el diagnóstico al no acudir

inmediatamente al detectar el síntoma. Sugiriendo que facilitar información en la consulta de niño sano a los 2,4 y 6 meses puede sensibilizar a los padres respecto a los síntomas iniciales de retinoblastoma. Otro factor que afectó a una proporción de pacientes fue la incapacidad de reproducir la leucocoria en el consultorio.

La Dra. Antoneli, et al⁶⁵, reportaron que de 257 pacientes, 198 (77%) eran portadores de tumores intraoculares, y de estos, 187 fueron admitidos con estadio V de RE. Dividieron su grupo de estudio en dos, según el año de admisión (1986-1990/1991-1995). En el primar grupo el tiempo medio de referencia fue de 7.5 meses, en el segundo periodo fue de 5.3 meses. Encontraron una asociación estadísticamente significativa ($p < 0.0001$) entre el tiempo de referencia y la extensión del tumor. Concluye que el riesgo de presentar un tumor extraocular es nueve veces mayor cuando el tiempo de referencia es mayor a 6 meses.

Un factor descrito por el Dr. Rodrigues²⁰ de importancia para el atraso en el diagnóstico, es el estrabismo como signo incipiente de retinoblastoma. Esto es debido a que aproximadamente de un 3 a 4% de los lactantes presentan algún grado de estrabismo, sin tener una enfermedad orgánica que la cause. Cuando el estrabismo fue el signo de presentación, el tiempo medio de atención fue de 8.8 meses superior a otros síntomas como leucocoria (5.6 meses) y tumoración (2.3 meses). Otro punto importante en este estudio es la demostración de un tiempo de referencia más largo en los pacientes mayores de 24 meses, respecto a los lactantes, con 7.2 meses contra 4.2 meses. De 327 pacientes estudiados y respecto al tiempo de referencia, aquellos con enfermedad localizada (269 pacientes, 82%) presentaron un tiempo de referencia menor de 4.8 meses, aquellos con enfermedad diseminada (42 pacientes, 12.8%) 9.3 meses y con enfermedad metastásica (16 pacientes, 5%) 10.6 meses.

En México, durante un período de 20 años, se presentaron 412 casos en el Instituto Nacional de Pediatría ²¹, de los cuales 35 (12%) se encontraban con una enfermedad confinada a la retina (estadio I de la clasificación de Pratt). Este bajo porcentaje lo asociaron a la ignorancia de la comunidad respecto a esta enfermedad, desconocimiento del médico de primer contacto, así como a la falta de centros especializados en todo el país. De los pacientes en estadio I, aproximadamente el 50% provenía del área metropolitana; mientras que el 68% de los 412 pacientes

provenía de un zona rural. El estudio realizado por el Dr. Covarrubias ⁴⁰ en el Hospital Infantil del Estado de Sonora publicado en el año 2005, concluye que el tratamiento de elección para estadios tempranos (I y II de Grabowski) continúa siendo la enucleación, con un porcentaje de cura del 90%. Este estudio demuestra la necesidad de ofrecer tratamiento óptimo al paciente diagnosticado precozmente en todas las instituciones de referencia del país.

Cuando hay desconocimiento de la enfermedad, el tiempo para hacer el diagnóstico es mayor, retardando la referencia a un centro de atención especializada, permitiendo estadios más avanzados y que las posibilidades de cura disminuyan. La responsabilidad por el retraso en el diagnóstico puede ser de los padres, de la familia, del clínico, del comportamiento biológico de la enfermedad, o por razones socioeconómicas. Generalmente, entre más atrasado el diagnóstico, más avanzada se presenta la enfermedad, menor la probabilidad de cura y mayores serán las secuelas del tratamiento más agresivo. La Dra. Rodrigues concluye recomendando que si al examinar a un paciente pediátrico encuentra algo errado, no diga a los padres que el paciente no tiene nada, mas bien, avisarle a los padres que si persisten los síntomas, estén preparados para regresar para una nueva exploración. Siempre tener en cuenta la queja de los padres, ya que son ellos los que conocen a sus hijos. Siempre tener cuidado en decir a los padres que no hay nada malo en sus hijos. Siempre que los padres refieran algún síntoma, y a la exploración no se encuentra ningún hallazgo, es recomendable pedir a un colega que revise al paciente ya que un par de ojos más pueden notar algo que ha pasado desapercibido.⁶

MEDIDAS ACTUALES PARA EL DIAGNOSTICO DE RETINOBLASTOMA

Durante la edad pediátrica, se pueden presentar enfermedades oculares que requieren ser diagnosticados a una edad temprana para prevenir la pérdida de la visión y para optimizar el pronóstico del tratamiento.⁵⁸ La mayoría de los problemas oculares en los niños pueden ser identificados con técnicas de tamizaje efectivas. La Asociación Americana de Médicos Familiares, la Academia Americana de Pediatría y la Asociación Americana de Pediatría Oftalmológica y Estrabismo, han publicado una serie de medidas de tamizaje orientadas para el médico de primer contacto con el fin de lograr el diagnóstico oportuno de algunos problemas oculares.

El médico de primer contacto, ya sea médico general o especialista, a menudo atiende pacientes pediátricos en visitas de rutina o por emergencias con problemas oculares o visuales. Estos pueden o no ir acompañados por signos objetivos de enfermedad; o pueden detectarse signos oculares con ausencia de síntomas.⁶⁶ La Academia Americana de Pediatría recomienda la exploración ocular en momentos específicos del desarrollo, incluyendo una exploración durante los dos primeros años de vida, mencionando que el chequeo ocular y de la vista es vital para la detección de condiciones que alteran o suprimen la imagen visual normal, lo que puede llevar a rendimiento inadecuado en la escuela, o peor aún, a la ceguera. Las anomalías de la retina, cataratas, glaucoma, retinoblastoma y enfermedades sistémicas con manifestaciones oculares pueden ser identificadas con un examen detallado.⁶⁷

Las guías de la Academia Americana de Pediatría de Referencia a Especialistas Quirúrgicos, hace mención que los pacientes pediátricos con retinoblastoma u otros tumores del ojo y órbita deben ser referidos al oftalmólogo pediatra. Hace énfasis en el manejo forzoso por un oftalmólogo pediatra de pacientes con estrabismo, ambliopía o factores de riesgo para estos padecimientos; niños con historia familiar de anomalías oculares congénitas o genéticas (aniridia), infecciones (toxoplasmosis), tumores (retinoblastoma), u otra historia familiar de síndromes metabólicos o sistémicos (ARJ, galactosemia, DM), anomalías

cromosómicas (Síndrome de Down) o cualquier otro desorden con posible afección ocular.^{66,68}

Los lactantes en riesgo para problemas oculares, tales como retinopatía del prematuro o aquellos con historia familiar de cataratas congénitas, retinoblastoma y enfermedades metabólicas o genéticas, deberán tener una exploración oftalmológica de rutina durante su estancia en el cunero. La evaluación ocular de manera ambulatoria, debe incluir lo siguiente:

1. Inspección externa de los ojos;
2. Exámenes para agudeza visual según la edad;
3. Exámenes para valorar motilidad de músculos oculares; y
4. Examinación con oftalmoscopio.

Del nacimiento a los dos años de edad, la evaluación ocular para lactantes y niños debe incluir revisión de párpados y órbitas, motilidad, balance de músculos oculares, pupilas y reflejo rojo. La exploración de párpados y órbitas consiste en evaluar las estructuras, su simetría y función, además de la capacidad para abrir ambos ojos. Los neonatos y los lactantes menores generalmente abrirán sus ojos cuando son cargados o son inclinados ligeramente hacia delante. Las órbitas pueden ser evaluadas buscando prominencias asimétricas de un ojo comparado con el otro, la presencia de tumores tales como hemangiomas y anomalías craneofaciales involucrando los huesos de la órbita.⁶⁷

Dentro de las pruebas a realizar se encuentra la prueba del reflejo rojo. Esta prueba, como comentado previamente, se utiliza para buscar anomalías del segmento posterior y opacidades en el eje visual, como lo son las cataratas o la opacidad corneal. Como auxiliar en la exploración del reflejo rojo en busca de leucocoria se encuentra la dilatación pupilar. Aunque una buena exploración oftalmológica con la luz ambiental baja puede evitar el uso de medicamentos para dilatar la pupila.^{20,40}

Los doctores Canzano y Handa⁶², en 1999, reportaron sus resultados en la detección de leucocoria, utilizando dilatación pupilar. Durante el estudio un oftalmólogo exploró consecutivamente 7 pacientes con sospecha de retinoblastoma;

utilizando la prueba del reflejo rojo antes y después a la dilatación pupilar. Se detectó leucocoria en 3 de 10 ojos sin dilatación, con el diagnóstico confirmado de retinoblastoma. Sin embargo, posterior a la dilatación, se detectó leucocoria en todos los ojos. El tamaño de la pupila tiene un efecto importante sobre el área de la retina explorada durante la exploración oftalmológica. La dilatación pupilar fue de gran utilidad en los casos en los que las lesiones eran pequeñas, ya que con una pupila pequeña solo las lesiones que han crecido lo suficiente para interrumpir el eje pupilar, se podrán observar como leucocoria. Aunque esta prueba fue realizada por oftalmólogos y en pacientes con sospecha de retinoblastoma, los autores sugieren que el médico general de primer contacto, puede adquirir suficiente habilidad en la exploración del reflejo rojo así como utiliza el otoscopio para diagnosticar una otitis media. En el mismo año, el Dr. Metz⁴⁰ publica un artículo sobre la utilidad de la dilatación pupilar para el pediatra. En este artículo se hace una reflexión sobre las ventajas y desventajas de la dilatación pupilar, llegando a las siguientes conclusiones: La dilatación pupilar no se debe usar como medida de tamizaje, esto debido a que al explorar miles y posiblemente millones de niños los efectos secundarios de los medicamentos se presentarán en aproximadamente 100 pacientes, casi la mitad de los nuevos casos esperados por año. Por esto recalca que la mejor oportunidad para la detección oportuna del retinoblastoma se tendrá al educar al pediatra y los familiares. Se debe hacer un recordatorio a los pediatras de la importancia de la exploración del reflejo rojo. Se debe revisar las técnicas de exploración, haciendo hincapié en reducir la iluminación del cuarto de exploración así como en la intensidad de la luz del oftalmoscopio. Tener la luz del oftalmoscopio a toda intensidad no es necesario para realizar la prueba del reflejo rojo, además de causar miosis. Cualquier reflejo dudoso o alineación ocular anormal observada por los familiares es suficiente para referir al paciente a un oftalmólogo.

Los pacientes considerados para exploración oftalmológica con dilatación pupilar incluyen aquellos con riesgo elevado para retinoblastoma, y aquellos pacientes en quien un familiar detectó un reflejo pupilar anormal, aunque haya sido de manera intermitente. La dilatación pupilar se puede realizar de manera segura en la población pediátrica, con mayores beneficios de la detección oportuna de retinoblastoma, que riesgos asociados a la dilatación pupilar. El estudio de los Drs.

Canzano y Handa⁶² sugiere que la dilatación pupilar aumenta de una manera segura y eficaz la capacidad para detectar leucocoria. Enfatizando que a pesar de una exploración pupilar normal en un paciente en quien un familiar detectó un reflejo pupilar anormal, no descarta el diagnóstico de retinoblastoma y se aconseja su pronta referencia a un oftalmólogo.

El futuro de aspectos oftalmológicos, título publicado en la revista *Community Eye Health Journal*, escrito por el Dr. Carol Shields⁶⁹, profesor de Oftalmología y codirector del servicio de Oncología del Hospital Wills Eye en Filadelfia, visualiza la detección más temprana del retinoblastoma a través del incremento en la vigilancia (tamizaje de rutina con la prueba del reflejo rojo), lo cual potencialmente identificará los casos esporádicos. Con esta misma idea, la Dra. Alejandra Valenzuela, considera que para el año 2020, una mejor educación y un incremento en la vigilancia por la comunidad médica será la base para un diagnóstico temprano y mejora del pronóstico de los pacientes con retinoblastoma.

CENTROS DE ATENCION EN MEXICO

En México, en un estudio publicado en el 2004 por el Dr. Leal, et al, en donde se reporta la experiencia del Grupo Mexicano de Retinoblastoma, hace mención de aproximadamente 16 centros de referencia donde se llevó a cabo el diagnóstico y tratamiento de 500 pacientes en un período de 5 años. De estos 500 pacientes y 16 centros, 229 (45.8%) de ellos, se diagnosticaron y recibieron tratamiento en el Instituto Nacional de Pediatría, representando actualmente un sitio de gran actividad en cuanto a retinoblastoma en nuestro país. ¹⁸

Actualmente existen aproximadamente 20 centros avalados por el grupo mexicano de retinoblastoma, entre los que se encuentran: Centro Estatal de Cancerología de Jalapa, Centro Médico de Occidente, Centro Médico La Raza, Centro Médico Nacional SXXI, Hospital de Durango, Hospital Civil de Guadalajara, Hospital del Niño Morelense, Hospital del Niño Oaxaqueño, Hospital General de México, Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, Hospital Central Universitario

de San Luís Potosí, Hospital del Niño de Villahermosa, Instituto Nacional de Pediatría, Instituto Materno Infantil de Estado de México y Hospital O'Horan de Mérida.

PREVENCIÓN DEL RETINOBLASTOMA

4

La prueba del reflejo rojo es una prueba apropiada dentro de la exploración del paciente pediátrico, al no existir otro método tan efectivo y no invasivo, pero se deben reconocer sus limitaciones.

Se puede argumentar que por la baja incidencia del retinoblastoma no se debe alertar al pediatra sobre dicho problema. Sin embargo, el programa de tamiz neonatal del estado de Nueva York, incluye a la fenilcetonuria (1/18,000), la enfermedad de jarabe de maple (1/268,000), galactosemia (1/57,000), y la deficiencia de biotina (1/80,000), todas estas enfermedades, aunque raras, tienen consecuencias prevenibles cuando se detectan oportunamente. Del mismo modo, el retinoblastoma tiene consecuencias prevenibles si se detecta a tiempo.⁴²

Las principales causas de ceguera en los niños que estudian en el Instituto para niños Ciegos y Sordos del Valle de Cauca son prevenibles. Utilizando la prevención primaria en la retinopatía de la prematuridad y la toxoplasmosis, y la prevención secundaria en la retinopatía de la prematuridad, el glaucoma, el retinoblastoma y la catarata.⁷⁰ Todos los profesionales involucrados en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con retinoblastoma deben reconocer que el médico de primer contacto tiene un papel importante en la detección de retinoblastoma. Con un aumento en la atención, aumento en la educación y una referencia óptima de pacientes con manifestaciones oculares como leucocoria, más niños tendrán tratamientos que salven sus ojos, evitando las consecuencias ya mencionadas.⁴²

En noviembre de 2005, un movimiento internacional, la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC por sus siglas en inglés)¹⁴, anunció a los ganadores del premio entregado anualmente a proyectos dirigidos a mejorar el diagnóstico precoz, tratamiento, cuidados y apoyo a los pacientes pediátricos con cáncer en los países en desarrollo. Entre los 14 proyectos ganadores se encuentra el trabajo de Julius Lecciones de las Filipinas, país en el que el 60% de los cánceres en pediatría se debe

a leucemia y retinoblastoma. Este trabajo propone mejorar el entrenamiento oncológico de personal médico fuera de las grandes ciudades, para introducir protocolos de tratamiento y desarrollar un sistema nacional de recolección de datos que permita localizar los puntos donde se requiere mejorar el manejo de los pacientes con cáncer. El Dr. Lecciones justifica su trabajo en que el 50 a 80% de los niños afectados con leucemia o retinoblastoma son potencialmente curables, pero que 2/3 se presentan en estadios tardíos cuando la sobrevida a largo plazo es solo posible con tratamientos agresivos y caros, sólo disponibles en la capital. Para mejorar la sobrevida de los pacientes, planea inicialmente educar y entrenar al personal médico para detectar y tratar mejor al cáncer, para posteriormente informar al público general la necesidad de buscar ayuda tempranamente.

Recientemente en el Reino Unido, la Autoridad en Fertilización Humana y Embriología, reglamentó el tamizaje de embriones en busca de retinoblastoma. Esta acción abrió un nuevo campo en el tema del tamizaje de embriones, justificando que el retinoblastoma puede curarse en más del 95% de los casos, siendo que el 90% de las personas con la mutación desarrollarán la enfermedad. Actualmente se inicia la búsqueda de la enfermedad poco tiempo posterior al nacimiento. Siobhan Sengupta, del Centro para el Diagnóstico Genético Preimplantación, asegura que si la mutación representa una gran preocupación para cierta familia, no hay ningún dilema ético en tamizar embriones. Complementando el comentario Josephine Quintavalle, quien dice que la reglamentación es solo un paso más en la selección de embriones en la búsqueda de la perfección física absoluta.⁷¹ (Idea que el autor de este trabajo no comparte)

Actualmente existen dos opciones de prevención de casos con retinoblastoma para padres con historia familiar de retinoblastoma. La primera consiste en analizar el líquido amniótico en busca de genes del retinoblastoma para considerar el término del embarazo, cuando exista un resultado positivo. La otra posibilidad es utilizar fertilización in Vitro e implantar embriones sin el defecto genético.¹³

Existen claros ejemplos descritos en la literatura sobre la influencia de la educación sobre el pronóstico del retinoblastoma. Tal es el caso de Brasil²⁰, en donde se pudo observar una reducción importante del tiempo de atraso en el diagnóstico comparando dos períodos (1986-1990/1991-1995). En el primer período, 41% de los pacientes tenían un tiempo de espera de más de seis meses; en cuanto al segundo período, solo el 25% tenían un período de atención mayor de seis meses. Este hecho se debe probablemente a las campañas de divulgación que tuvieron inicio en 1986, llamando la atención la importancia que tiene el diagnóstico precoz, mediante carteles en las calles de Sao Paulo, platicas educativas para médicos y población general, además de artículos en revistas médicas.

El Dr. Lueder⁴⁸ reporta un caso en el que los padres de un paciente de 15 meses notaron una alteración del reflejo rojo, y su abuela, que leyó en el periódico una columna sobre la leucocoria, sugirió su revisión. El paciente tenía retinoblastoma bilateral, que no afectaban la fovea. Se trató con quimiorreducción, láser y crioterapia, con una agudeza visual a los 33 meses de 20/25 OD y 20/40 OI.

El continuar recibiendo pacientes con estadios tardíos de retinoblastoma, debidos a los factores ya comentados, y tomando el ejemplo de educación vivido en Brasil, hace necesario ofrecer entrenamiento a los profesionales de la salud, así como alertar a la población general para poder identificar los síntomas iniciales del retinoblastoma, particularmente el estrabismo.²⁰

DETECCION OPORTUNA

El tamizaje es una prueba simple que se realiza en la población sana con el objetivo de detectar individuos con cierta enfermedad, pero que todavía no presentan sus síntomas. En la implementación de programas de detección oportuna de cáncer, es importante evitar la imposición de medidas de alta tecnología de países

desarrollados en países en donde la falta infraestructura y recursos hacen imposible el uso apropiado de dicha tecnología para cobertura de la población.

Al aplicar una prueba de tamizaje, se debe tener en consideración varios factores: a) sensibilidad, b) especificidad, c) valor predictivo positivo, d) valor predictivo negativo, y e) aceptabilidad. Una prueba de tamizaje tiene como objeto que la menor cantidad de pacientes con una enfermedad queden sin diagnóstico (sensibilidad) y que la menor cantidad de pacientes sin la enfermedad requieran más pruebas diagnósticas (especificidad). Dada una gran sensibilidad y especificidad, la posibilidad de que un tamizaje positivo de un resultado correcto (valor predictivo positivo) depende de la prevalencia de la enfermedad en la población. Si la prevalencia de la enfermedad es muy baja, aún la mejor prueba de tamizaje no será un buen programa de salud pública.

Los países que favorecen la detección de cáncer como parte de una rutina de práctica médica, o que invitan a la población a realizarse ciertas pruebas a determinados intervalos de tiempo, están lejos de conseguir el potencial completo de una prueba de tamizaje. Solo se deben implementar aquellos programas que han demostrado su efectividad, cuando los recursos (personal, equipo, etc.) son suficientes para cubrir a casi todo el grupo objetivo, cuando hay capacidad para confirmar el diagnóstico, dar tratamiento y seguimiento a aquellos que han presentado con un resultado anormal, y cuando la prevalencia de la enfermedad es tal que justifique los esfuerzos de y el costo del tamizaje. El éxito de un programa de tamizaje depende de tres principios fundamentales:

- a) La enfermedad objetivo tiene que ser una forma común de cáncer, con alta asociación de morbi-mortalidad.
- b) Tratamiento efectivo, disponible que disminuya la morbi-mortalidad.
- c) La prueba debe ser aceptada, segura y relativamente barata.

La estrategia óptima de tamizaje para retinoblastoma no se ha determinado aún. Se recomienda una evaluación pronta ante el reporte de cualquier familiar de leucocoria. Sin embargo, los tumores ya son lo suficientemente grandes para

responder al tratamiento para el tiempo en que estas anomalías son detectadas por el familiar. La evaluación del reflejo rojo por el médico de primer contacto da una oportunidad importante para la detección oportuna. La exploración realizada en las visitas de niño sano, se llevan a cabo a lo largo de los primeros años de vida, tiempo en que se desarrolla el retinoblastoma. Una evaluación rutinaria del reflejo rojo con una oftalmoscopia directa es una medida relativamente rápida y barata realizada por el pediatra o médico de primer contacto para detectar retinoblastoma. Esto apoyado en el estudio del Dr. Lueder ⁴⁸ en el que los únicos pacientes con retinoblastoma unilateral en el que los ojos fueron preservados, presentaron un reflejo rojo anormal detectado de manera inicial por sus pediatras.

Las nuevas estrategias terapéuticas del tratamiento conservador que permite evitar la radioterapia externa son más eficaces cuando el volumen de los tumores intraoculares es menor. Por estas razones es indispensable estimular al tamizaje del retinoblastoma y su diagnóstico precoz lo cual significa valorizar la información de los síntomas relatados por los padres, información a menudo ignorada por el médico.³⁵

Hay que recordar que el oftalmólogo no es el médico de primer contacto, por lo que la información y difusión sobre esta enfermedad debe dirigirse al médico general, pediatra y familiar.³²

DESARROLLO DEL PROTOCOLO

5

JUSTIFICACION

El conocimiento actual sobre retinoblastoma hace énfasis en la importancia que tiene el médico de primer contacto en el diagnóstico y referencia oportuna de estos pacientes. Esto se ha logrado en países desarrollados gracias a programas de educación dirigidos al público y al personal médico; siendo esta la diferencia con los países en vías de desarrollo, en los que el retraso en la atención se debe a la falta de conocimiento sobre retinoblastoma tanto del público general como del personal médico no oncólogo. En el caso de México, en donde todavía se le debe realizar enucleación a más del 50% de los pacientes, no se tiene la información precisa sobre en que punto del proceso se presenta el retraso. Por los antecedentes expuestos, es necesario evaluar el nivel de conocimiento del médico general en cuanto a retinoblastoma, para saber si éste funciona como un facilitador o si es uno de los responsables del retraso. Una vez evaluado el conocimiento, se desarrollarán programas dirigidos a cubrir dichas necesidades.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La falta de conocimiento del médico de primer contacto sobre el retinoblastoma, como diagnosticarlo y finalmente su adecuada referencia contribuye al retraso en la atención de pacientes con retinoblastoma en países en vías de desarrollo. A través de la aplicación de un cuestionario a alumnos en el último año de la carrera de medicina, se pretende hacer un diagnóstico sobre el nivel de conocimiento de esta entidad patológica.

OBJETIVOS

1. Construir un cuestionario sobre retinoblastoma, que contenga reactivos que incluyan conocimiento general sobre este padecimiento, aspectos básicos de diagnóstico y referencia.
2. Evaluar el conocimiento sobre retinoblastoma, los aspectos básicos de diagnóstico y referencia en estudiantes en el último año de la carrera de Medicina, en universidades del Distrito Federal y de provincia.

Para lograr estos objetivos se dividió el estudio en dos fases: la primera, la construcción del cuestionario; la segunda, la evaluación de los alumnos.

CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION

Analítico, transversal, observacional, prospectivo, prolectivo.

ESTRATEGIA DE BUSQUEDA DE ANTECEDENTES TEORICOS

La estrategia de búsqueda que se utilizó para la revisión bibliográfica fue modificada para incluir todos los términos que posterior a la búsqueda se identificaron como de relevancia. La estrategia de búsqueda se diseñó para realizarla en Medline y fue adaptada para el resto de las bases de datos.

Todas las fuentes se obtuvieron en un lapso de un año, tiempo que duró la realización de esta revisión. No hubo restricción en cuanto a país de origen, lenguaje o fecha de publicación. También se realizó búsqueda de literatura gris, así como búsquedas en Internet de sitios relacionados. Se obtuvo más bibliografía examinando las referencias bibliográficas de todos los artículos obtenidos.

Se realizó búsqueda en las siguientes bases de datos: MEDLINE, MEDLINE in process, EMBASE, Science Citation Index, LILACS, Artemisa, Imbiomed, PubMed, OVID and Cochrane Central Register of Controlled Trials. Se utilizaron las siguientes páginas de Internet: KarTOO, Google, Science Photo, Omnimedical Search, Fisterra, Oxford Medical.

CRITERIOS DE SELECCION

Se incluyeron artículos de revisión sobre retinoblastoma, modalidades terapéuticas y guías de detección y tratamiento, así como cualquier artículo referente a retinoblastoma de origen mexicano. Se buscaron también artículos sobre la problemática actual del cáncer, detección oportuna del cáncer, guías de referencia y estudio de pacientes con enfermedades oculares.

PRIMERA FASE:

PLAENACIÓN, DISEÑO Y EVALUACION DEL CUESTIONARIO

HIPOTESIS

Las preguntas del cuestionario pueden discriminar entre diferentes grados de conocimiento sobre retinoblastoma, los aspectos básicos de diagnóstico y referencia (médicos generales vs. médicos especialistas).

VARIABLES

Grado de Especialización:

1. Médico General
2. Especialidad

Conocimiento sobre retinoblastoma, dividido en tres secciones:

1. Conocimiento general
2. Diagnóstico
3. Referencia

MUESTREO

Se incluyeron en la elaboración de los reactivos, a los expertos en el manejo y tratamiento de RTB de las áreas de Oncología y Oftalmología del Instituto Nacional de Pediatría que aceptaron participar.

Para el piloteo de la primera versión de la prueba, se realizó una muestra por conveniencia de todos los médicos estudiantes de pregrado, médicos generales y de posgrado que realizan actividades en el Instituto Nacional de Pediatría entre octubre y diciembre del año 2006.

MATERIALES

- Libros y artículos utilizados para elaborar el banco de reactivos.
- El banco de reactivos seleccionado por los expertos para elaborar la primera versión. Ver anexos A y B.

PROCEDIMIENTO

Se elaboró un banco de reactivos a partir de la información obtenida de textos relevantes sobre retinoblastoma. Se hizo una comparación interjueces en la que los expertos seleccionaron los reactivos por su contenido y relevancia, obteniendo la confiabilidad interjueces, estructurando la prueba en tres áreas de conocimiento, conocimiento general, diagnóstico y referencia. Posteriormente se realizó un estudio piloto comparando los puntajes obtenidos por participantes de dos grupos: el grupo uno, integrado por internos de pregrado, y el grupo dos, por residentes de Pediatría y subespecialidades en Oncología y Oftalmología pediátrica.

De acuerdo a la respuesta a cada reactivo se seleccionaron por:

1. Dificultad del reactivo. Se define como la proporción de personas que responden como correcto el reactivo. Si una pregunta es respondida por más del 85% de la población se considera demasiado fácil; si es respondida por menos del 15% se considera demasiado difícil. En ambos casos el reactivo se elimina
2. Poder discriminativo. Se obtiene la validez del reactivo para determinar si marca diferencias significativas entre los grupos.

La prueba se aplicó en grupo, proyectando con un cañón electrónico la imagen (Anexo C).

ESTADISTICA

- Se elaboraron estadísticas descriptivas tanto de la población de la prueba piloto como de la población estudiada.
- Se obtuvo el nivel de concordancia entre jueces sobre la relevancia del contenido del banco de reactivos.
- A partir del piloteo se analizó cada reactivo para evaluar la dificultad (se eliminaron los reactivos respondidos como incorrectos por más del 15% de la población y como correctos por más del 85%) y el poder discriminativo (X^2).
- De acuerdo a los resultados se obtuvo una prueba final y se establecieron los criterios de calificación para considerar el nivel de conocimiento de retinoblastoma.

SEGUNDA FASE: EVALUACION DEL CONOCIMIENTO

HIPOTESIS

Los estudiantes del último año de la carrera de Medicina obtendrán puntajes bajos en el cuestionario de retinoblastoma.

VARIABLE

Conocimiento sobre retinoblastoma, dividido en tres secciones:

1. Conocimiento general
2. Diagnóstico
3. Referencia

MUESTREO

Se contactaron los centros registrados en la Asociación de Facultades y Escuelas de Medicina de México, buscando obtener una muestra representativa del país, siendo aquellos de los que obtuvimos respuesta favorable a quienes se aplicó el cuestionario. Ya que la participación de los sujetos dependió de la autorización de las escuelas, se realizó un muestreo a conveniencia. En la presentación de resultados se evitará el uso del nombre completo de las instituciones ya que no es un objetivo compararlas.

Se seleccionó para el estudio a estudiantes de medicina del último semestre ya que serán los que en el siguiente período realicen su Servicio Social y Prácticas Profesionales en diversas clínicas del país. Es decir, son ellos quienes serán los médicos de primer contacto y por lo tanto de ellos dependerá, parcialmente, el diagnóstico oportuno del retinoblastoma.

MATERIALES

- El registro de información general de los participantes contiene 7 reactivos.
- El cuestionario final que se integró de 16 reactivos:

Conocimiento general	6
Diagnóstico	9
Referencia	1

Se trata de una prueba de ejecución típica en la que se evalúa la forma en la que habitualmente se comporta la población en el estudio con conocimiento y habilidades adquiridas hasta el momento. Es de aplicación colectiva de lápiz y papel, contiene dos reactivos de pregunta abiertas, y el resto de reactivos estructurados de opción múltiple.

Además de incluir dos preguntas para conocer si los alumnos habían recibido información acerca de retinoblastoma y en que clase la recibieron durante la carrera. Ver anexo C.

PROCEDIMIENTO

El cuestionario final se aplicó a todos aquellos estudiantes que cursaban el último año de la carrera de Medicina de los centros quienes dieron su autorización, siguiendo el mismo procedimiento de aplicación que durante la elaboración de la prueba. Los reactivos fueron calificados como correctos e incorrectos.

ESTADISTICA

Se elaboraron estadísticas descriptivas tanto de la población de la prueba piloto como de la población estudiada.

Se obtuvieron las puntuaciones de conocimiento de retinoblastoma totales para todo el instrumento, para cada sujeto y para la población general; considerando 75% de respuestas correctas como el mínimo necesario para obtener la suficiencia.

RESULTADOS

PRIMERA FASE

De la revisión bibliográfica se elaboraron 35 reactivos (3 imágenes) y 3 casos clínicos, que fueron calificados y clasificados por los expertos. Participaron 6 expertos (4 médicos adscritos al servicio de Oncología y 2 médicos adscritos al servicio de Oftalmología) en la selección de los reactivos, calificando los reactivos según su relevancia respecto al conocimiento sobre retinoblastoma y clasificándolos según su pertenencia a conocimiento general, diagnóstico y referencia. Se obtuvo el coeficiente de concordancia mediante la prueba de Kendall, obteniendo una significancia < 0.000 , quedando eliminadas 2 reactivos (imágenes) y un caso clínico. (tabla 6)

N	5
W Kendall	0.607
Chi cuadrada	84.979
GL	28
Significancia	0.000

La prueba piloto quedó integrada por 33 reactivos, incluyendo una imagen y dos casos clínicos. Esta prueba fue aplicada a un total de 132 sujetos. Las características descriptivas se presentan en la tabla 7, y en el tabla 8 se presentan centros participantes. Los reactivos seleccionados por ser relevantes y discriminativos para la elaboración de la prueba final, se marcaron con asterisco en la tabla 8. Se obtuvo la consistencia interna de la prueba que resultó con un alfa de Chronbach de 0.81. (sig 0.0007)

Tabla 7. Consideraciones demográficas de la población estudiada

	GRUPO 1			GRUPO 2			
	(n=63	% = 47.7)		(n=69	% = 52.2)		
	N	%		n	%		
SEXO							
Femenino	47	35.6		48	36.3		
Masculino	16	12.1		21	15.9		
UNIVERSIDAD							
A1	5	3.7					
B1	35	26.5					
C1	13	9.8					
D1				68	51.5%		
E1	8	6.06					
F1				1	0.7		
G1	1	0.7					
H1	1	0.7					
	x	DESV. EST	MEDIANA	X	DESV. EST	MEDIANA	
EDAD	(20-35)	22.4	1.87	22	27.04	1.67	27
ESCOLARIDAD	(3-11)	3	0.83	3	7.98	0.99	8

Tabla 8. Centros formativos participantes

CENTRO DE FORMACION PRIMERA FASE
Escuela Médico Naval
Instituto Politécnico Nacional
Universidad Autónoma Metropolitana
Universidad Anahuac
Universidad Nacional Autónoma de México
Residentes de primer, segundo y tercer año de Pediatría del Instituto Nacional de Pediatría
Residentes de subespecialidad de Oncología y Oftalmología del Instituto Nacional de Pediatría

Tabla 9. Relación de respuestas de la primera fase

	GRUPO 1				GRUPO 2				CHI2	SIGN	GL
	C	%	IC	%	C	%	IC	%			
FOTO*	57	43.2	6	4.5	69	52.3	0	0	6.884	0.009	1
R2*	44	33.3	19	14.4	62	47	7	5.3	8.340	0.004	1
R3	48	36.4	15	11.4	60	45.5	9	6.8	2.566	0.109	1
R4	26	19.7	37	28	39	29.5	30	22.7	3.065	0.080	1
R5	14	10.6	49	37.1	14	10.6	55	41.7	0.074	0.786	1
R6	38	28.8	25	18.9	51	38.6	18	13.6	2.771	0.096	1
R7*	14	10.6	49	37.1	33	25	36	27.3	9.416	0.002	1
R8	41	31.1	22	16.7	51	38.6	18	13.6	1.217	0.270	1
R9	11	8.3	52	39.4	20	15.2	49	37.1	2.434	0.119	1
R10*	28	21.2	35	26.5	64	48.5	5	3.8	36.38	0.000	1
R11*	45	34.1	18	13.6	62	47	7	5.3	7.283	0.007	1
R12*	22	16.7	41	31.1	36	27.3	33	25	3.980	0.046	1
R13	29	22	34	25.8	41	31.1	28	21.2	2.370	0.124	1
R14*	11	8.3	52	39.4	43	32.6	26	19.7	27.41	0.000	1
R15*	13	9.8	50	37.9	63	47.7	6	4.5	67.33	0.000	1
R16*	22	16.7	41	31.1	60	45.5	9	6.8	37.89	0.000	1
R17	51	38.6	12	9.1	63	47.7	6	4.5	2.997	0.083	1
R18	48	36.4	15	11.4	59	44.7	10	7.6	1.862	0.172	1
R19*	35	26.5	28	21.2	66	50	3	2.3	29.46	0.000	1
R20	27	20.5	36	27.3	31	23.5	38	28.8	0.057	0.811	1
R21*	21	15.9	42	31.8	51	38.6	18	13.6	21.87	0.000	1
R22*	9	6.8	54	40.9	37	28	32	24.2	22.44	0.000	1
R23	44	33.3	19	14.4	37	28	19	24.2	3.653	0.056	1
R24*	16	12.1	47	35.6	55	41.7	14	10.6	39.08	0.000	1
R25*	24	18.2	39	29.5	64	48.5	5	3.8	44.27	0.000	1
R26	14	10.6	49	37.1	18	13.6	51	38.6	0.268	0.605	1
R27	15	11.4	48	36.4	19	14.4	50	37.9	0.239	0.625	1
R28	10	7.6	53	40.2	18	13.6	51	38.6	2.056	0.152	1
R29*	42	31.8	21	15.9	61	46.2	8	6.1	9.078	0.003	1
R30	28	21.2	35	26.5	42	31.8	27	20.5	3.567	0.059	1
R31*	0	7.9	3	.8	4	8.5	5	.8	5.012	0.025	1

SEGUNDA FASE

El cuestionario final quedó integrado por:

Ficha de Identificación	7 reactivos
Cuestionario	16 reactivos
Conocimiento previo	2 preguntas

Las dos últimas preguntas se hicieron con el objetivo de conocer si el tema sobre retinoblastoma había sido incluido en alguna materia durante la formación de los alumnos.

Participaron un total de 791 alumnos de pregrado de 12 diferentes universidades, de 8 estados de la república. En las siguientes tablas se presenta el número de participantes por escuela, estado de origen y otros datos demográficos.

Como comentado previamente no se utilizaron los nombres de las universidades, solo un código para diferenciarlas, utilizando las primeras letras del abecedario. En el caso de la segunda fase, distinguidas por el número dos posterior a la letra de identificación.

Tabla 10. ESTADOS DE LA REPUBLICA PARTICIPANTES

Hidalgo
D.F.
Coahuila
Querétaro
San Luís Potosí
Morelos
Nuevo León
Mérida

Tabla 11. Características demográficas

ENCUESTADOS				
<i>SEXO</i>	<i>N</i>	<i>σ_o</i>		
Femenino	422	53.3		
Masculino	368	46.5		
UNIVERSIDAD				
<i>CODIGO</i>	<i>n</i>	<i>σ_o</i>		
A2	12	1.5		
B2	31	3.9		
C2	51	6.4		
D2	47	5.9		
E2	45	5.7		
F2	57	7.2		
G2	27	3.4		
H2	41	5.2		
I2	82	10.4		
J2	184	23.3		
K2	173	21.9		
L2	41	5.2		
	<i>RANGO</i>	<i>MEDIA</i>	<i>DESV.EST</i>	<i>MEDIAN A</i>
Edad	(20 - 51)	22.52	2.15	22
Escolaridad	(3 -5)	4.3	0.57	4

TABLA 12. UNIVERSIDADES. SEGUNDA FASE

Universidad La Salle
 Universidad Anáhuac
 Universidad Panamericana
 Universidad Autónoma Metropolitana
 Universidad Nacional Autónoma de México
 Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo
 Universidad Autónoma de San Luis Potosí
 Universidad Autónoma del Estado de Coahuila
 Universidad Autónoma del Estado de Querétaro
 Universidad Autónoma del Estado de Morelos
 Universidad del Mayab
 Universidad Autónoma del estado de Nuevo León

Tabla 13. Relación de respuestas de la prueba final

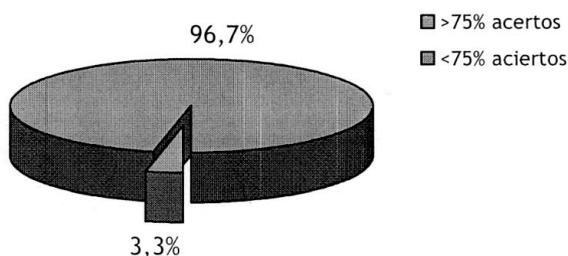
<i>REACTIVO</i>	<i>CORRECTO</i>	<i>%</i>	<i>INCORRECTO</i>	<i>%</i>
Foto 1	714	90.3	77	9.7
Foto 2	350	44.2	441	55.8
Caso clínico	665	84.1	126	15.9
Reactivo 1	247	31.2	544	68.8
Reactivo 2	551	69.7	239	30.2
Reactivo 3	691	87.4	100	12.6
Reactivo 4	170	21.5	621	78.5
Reactivo 5	670	84.7	121	15.3
Reactivo 6	389	49.2	402	50.8
Reactivo 7	240	30.3	551	69.7
Reactivo 8	430	54.4	361	45.6
Reactivo 9	476	60.2	315	39.8
Reactivo 10	259	32.7	532	67.3
Reactivo 11	282	35.7	509	64.3
Reactivo 12	469	59.3	322	40.7
Reactivo 13	261	33	530	67

ANALISIS Y DISCUSION

La mayoría de las referencias bibliográficas sobre retinoblastoma, independientemente del tema que aborden, hacen énfasis en que el pronóstico favorable para estos niños depende básicamente de un reconocimiento oportuno y una referencia precoz del médico de primer contacto, entre otros puntos. Como se ha mencionado también, y sobretodo referente a países en desarrollo¹⁹, un factor importante en el retraso en la atención es la falta de conocimiento de nuestros médicos de primer contacto, tema principal de este trabajo.

Al aplicar la prueba sobre conocimiento general de retinoblastoma, a alumnos que se encuentran en el último año de la carrera, encontramos que el 96.7% de los participantes no alcanzaron una calificación de suficiencia, pudiendo decir de una forma general, que los médicos que saldrán a las comunidades durante su servicio social, médicos de primer contacto, no sabrán diagnosticar y por lo tanto tampoco referir a tiempo a los pacientes que se llegaran a presentar con retinoblastoma. Figura11

Figura 11. Alumnos que obtuvieron una calificación de suficiencia

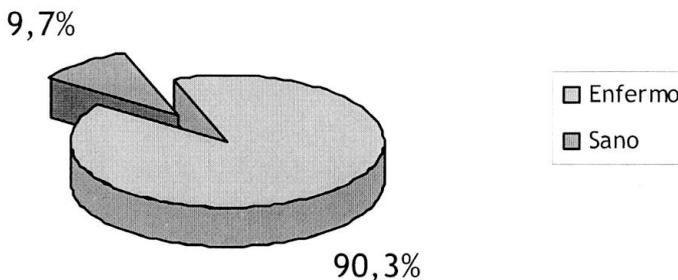


El diagnóstico de retinoblastoma se basa tanto en el antecedente mencionado de los familiares, como en el hallazgo del médico de los signos más frecuentes de

retinoblastoma, la leucocoria y el estrabismo^{20,23,25}, que una vez detectados debe realizarse una referencia inmediata. Para valorar la habilidad para detectar leucocoria, se les proyectó una imagen de un paciente con retinoblastoma bilateral y leucocoria en ojo izquierdo. El caso clínico se añadió con el objetivo de identificar el conocimiento sobre las guías de referencia, siendo motivo suficiente de referencia el que el familiar mencione leucocoria⁶⁶, teniendo que decidir el manejo del paciente (Tratarlo, referirlo o vigilarlo).

Al observar la fotografía se les solicitó a los médicos que describieran el estado del paciente, calificándolo como sano o enfermo y posteriormente añadir la sospecha diagnóstica en caso de tener alguna. En la figura 12 se observa el primer diagnóstico y en la Figura 13 se presentan las sospechas clínicas obtenidas.

Figura 12. Diagnóstico del estado del paciente



Aunque la mayoría de los médicos detectó enfermedad en el paciente (90.3%); de la muestra total, 44.2% diagnosticó tumor ocular o retinoblastoma (Figura 13). En la figura 14 se puede observar en la primera columna el porcentaje de médicos que diagnosticaron correctamente que el paciente se encontraba enfermo. En la segunda columna se observa el total de alumnos que diagnosticaron enfermo al paciente enfermo, y de estos el porcentaje que diagnosticó retinoblastoma.

Figura 13. Impresiones Diagnósticas

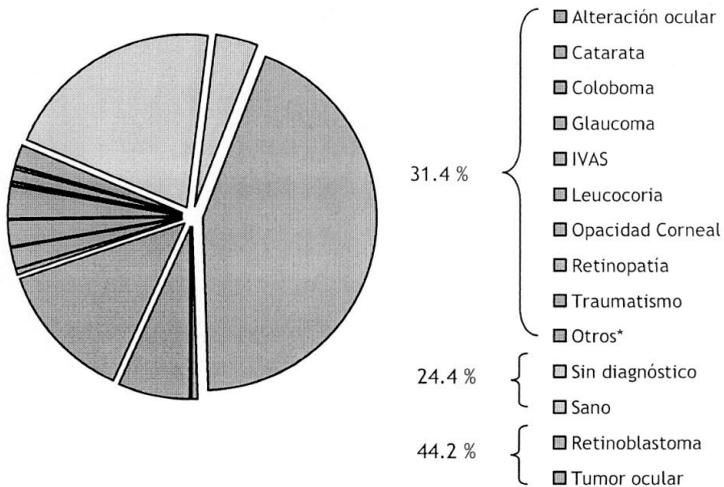
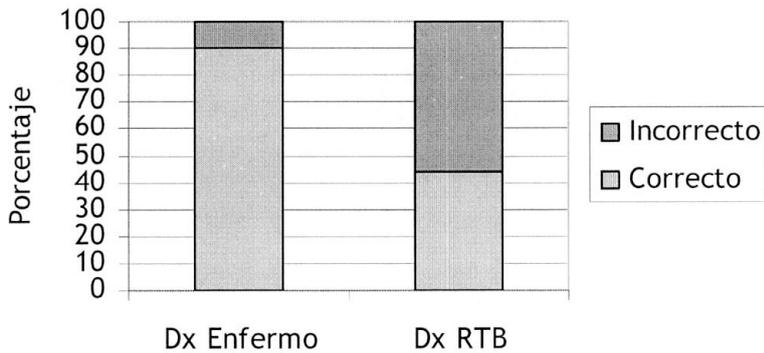


Figura 14. Relación edtre el diagnóstico de enfermedad y el diagnóstico de retinoblastoma

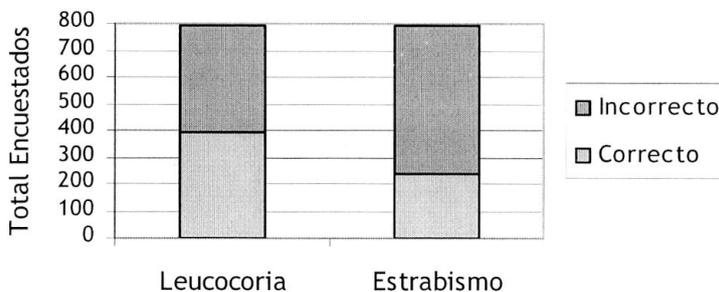


Al presentarles el caso clínico nos damos cuenta que 665 de los médicos (84.1%) referiría adecuadamente al paciente con historia de leucocoria. Encontrando un punto de interés, ya que aunque la probabilidad de

retinoblastoma para ellos es baja, identifican la leucocoria como un signo de alarma.

En México se tiene registrado que aproximadamente el 32% de los médicos de primer contacto realizan adecuadamente el diagnóstico de retinoblastoma²². El diagnóstico de leucocoria, y por lo tanto de retinoblastoma, se basa en el examen físico del paciente. El signo de leucocoria, se puede apreciar ya sea a simple vista, en fotografías o realizando la prueba del reflejo rojo. Esto depende del tamaño del tumor, entre más grande el tumor, más fácil se apreciará, hasta llegar a la proptosis. La leucocoria se describe como el signo más frecuente de presentación del retinoblastoma, seguido del estrabismo^{20,23,25}. En nuestro estudio, 402 médicos encuestados (50.8%) no consideran la leucocoria como primer síntoma de retinoblastoma, además solo 240 (30.3%) saben que el estrabismo es el segundo signo más frecuente. (Figura 15) Por lo tanto, el 39.7% de los examinados podrá sospechar el diagnóstico de retinoblastoma con los dos signos de presentación más frecuentes, pudiendo ser el resto un causa importante del retraso en el abordaje del paciente con retinoblastoma. (Figura 16)

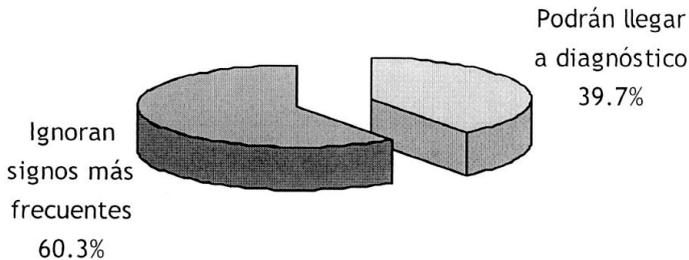
Figura 15. Signos de presentación más frecuentes



Para llevar a cabo un diagnóstico precoz, se debe realizar la prueba de reflejo rojo, prueba sencilla de realizar, efectiva y no invasiva, durante las visitas de niño sano en los primeros años de vida.⁶⁶ Al encuestar a los médicos encontramos que el 84.7% conoce los puntos básicos de la exploración oftalmológica recomendada, incluida la prueba del reflejo rojo; así como 87.4% conoce la edad de presentación del

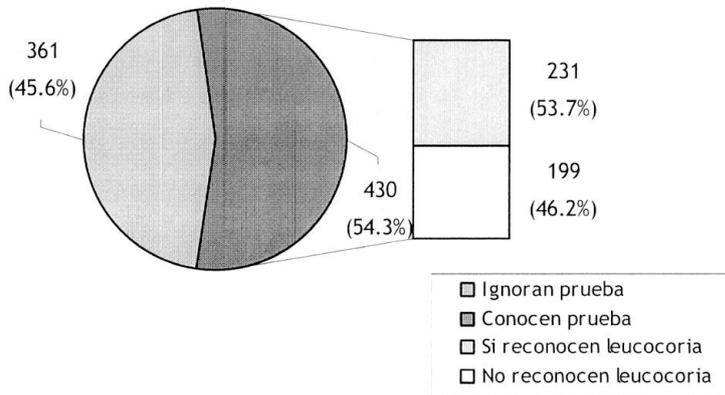
retinoblastoma. Por lo que en teoría, los médicos realizarán por lo menos una exploración oftalmológica adecuada a los pacientes pediátricos que se les presenten.

Figura 16. Diagnóstico según los dos signos más frecuentes de retinoblastoma



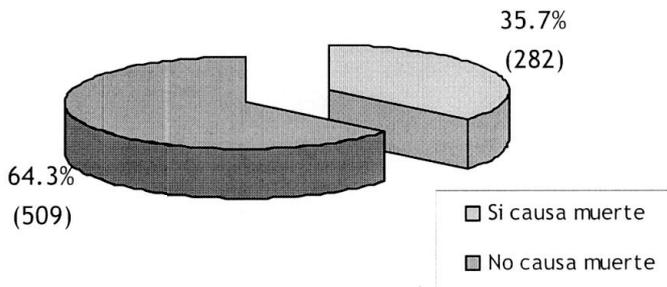
Al explorar de forma aislada el conocimiento sobre el reflejo rojo, haciendo nuevamente hincapié en su importancia en la detección oportuna de retinoblastoma y como prueba dirigida que realiza el médico para diagnosticarlo, solo 430 (54.4%) de los médicos contestó correctamente a la pregunta (Figura 17). Esto nos hace reflexionar que aunque los médicos tienen un conocimiento general sobre exploración oftalmológica infantil, la mitad de los encuestados no conocen la prueba diagnóstica. Un dato preocupante es que aquellos que identifican la prueba, solo 232 (53.9%) sabe que la leucocoria es el signo más frecuente de retinoblastoma, quedando en duda la utilidad de esta prueba para que sospechen el diagnóstico de retinoblastoma. Queda pendiente evaluar si aquellos que contestaron adecuadamente la pregunta, realmente saben realizar la prueba del reflejo rojo. Durante la primera fase del estudio se incluyó una pregunta sobre la distancia a la que se tiene que realizar la prueba del reflejo rojo, para valorar el conocimiento de la técnica, encontrando que solo 10 de 63 médicos de pregrado (15.8%) y 17 de 64 residentes de pediatría (26.5%) conocen la distancia a la que se tiene que realizar dicha prueba.

Figura 17. Conocimiento sobre la prueba del reflejo rojo y el signo de leucocoria



Si los alumnos de pregrado no identifican de manera sólida los signos y síntomas incipientes de retinoblastoma, además de no saber cual es la prueba para detectarlo, podrán ser un motivo de retraso en caso de que se les presente un paciente con retinoblastoma. Esto afecta, como se mencionó anteriormente, el pronóstico de los pacientes, ya que aunque reconocen la enfermedad como un tumor maligno, no concluyen que el diagnóstico precoz puede disminuir las complicaciones y que la falta de tratamiento puede causar la muerte. (Figura 18)

Figura 18. Desenlace de retinoblastoma



Finalmente, una vez diagnosticado el paciente con retinoblastoma, el 59.3% de los médicos encuestados, reconoce que deben recibir alguna modalidad de

tratamiento, siendo una enfermedad que no puede dejarse sin tratamiento. Ahora, de los 282 médicos que reconocen que el retinoblastoma causa la muerte, 93 (32.9%) consideran al tratamiento expectante una de las opciones terapéuticas para esta enfermedad. Afortunadamente más de la mitad de los médicos encuestados y de aquellos que consideran al retinoblastoma como causa de muerte, enviarían al paciente para tratamiento.

El retinoblastoma como parte del cáncer, emergente como problema de salud, y además de ser uno de los principales tumores sólidos en Pediatría, se imparte en por lo menos una materia durante la carrera^{2,3,10,18}, (Tabla 14) admitiendo en algunos casos haberla recibido en tres a cuatro materias durante la carrera. A pesar de esto, llama la atención que el 96.7% de los participantes no alcanzan la suficiencia en la prueba sobre conceptos básicos de retinoblastoma.

TABLA 14. MATERIAS EN LAS QUE SE IMPARTIO RETINOBLASTOMA

Atención integral
Bioética médica
Biología molecular
Embriología
Genética
Introducción a la Clínica
Medicina General
Neurología
Oftalmología
Oncología
Patología
Pediatría

CONCLUSIONES

Para enfrentar una enfermedad que ha sido identificada como un problema de salud, se requiere extender el conocimiento sobre dicha enfermedad, además del punto vulnerable donde podamos atacarla. En el caso del cáncer, no cabe duda que son el diagnóstico precoz y la referencia oportuna su vulnerabilidad, teniendo efectos significativos en el pronóstico de los pacientes que los padecen.

Tratándose de retinoblastoma como ejemplo de una neoplasia maligna, y en el caso de México, como en muchos países en desarrollo, continuamos tratando pacientes en estadios avanzados. Conocemos perfectamente el punto débil del retinoblastoma, pero estamos limitados por varios factores que retrasan la atención, interesándonos en este trabajo, el conocimiento del médico de primer contacto.

Desafortunadamente, y como está escrito en la literatura, pudimos corroborar que aunque el tema de retinoblastoma se encuentra en los planes de estudio de las universidades, y en muchas se da varias veces durante la carrera, no es suficiente. Al aplicar un cuestionario de conocimiento básico sobre retinoblastoma a la población en estudio más de la mitad no logró la calificación de suficiencia.

Podemos argumentar que no es una enfermedad frecuente, pero hay que tomar en cuenta que actualmente los casos de cáncer, cada vez más frecuente, no se presentan de manera inicial al oncólogo. Los pacientes referirán los síntomas incipientes al médico general o al pediatra, quien será responsable de un diagnóstico oportuno y una pronta referencia.

Existen dos estrategias para diagnosticar oportunamente el cáncer: la primera es buscar intencionadamente signos y síntomas incipientes, o estados precancerosos, realizando un diagnóstico precoz; la segunda es aplicar una prueba de tamizaje a toda una población, en busca de datos sugestivos de cáncer; ambas tratando de encontrarlo en estadios muy tempranos. Aunque no se puede aplicar como una prueba para tamizar una población, las guías de la Asociación Americana de Pediatría sugieren realizar la prueba de reflejo rojo a los pacientes pediátricos en alguna visita de niño sano durante los primeros años de vida. Nuestros médicos

encuestados reconocen que la exploración oftalmológica infantil debe incluir la prueba del reflejo rojo, quedando sin resolver si estos saben como realizarla, ya que los médicos y pediatras encuestados en la primera fase de este estudio, no conocían la distancia a la que se debe aplicar la prueba. Cabe también agregar, que el resultado de la prueba del reflejo rojo es observar el signo más frecuente de retinoblastoma que es la leucocoria, signo que menos de la mitad de nuestros encuestados relacionó como signo principal de retinoblastoma. Esto representa un verdadero problema, ya que aunque se aplicara como una prueba de tamizaje, los médicos encargados no sabrían como realizarla, y en caso de conocerla no relacionarían un resultado positivo con retinoblastoma. Pocas enfermedades tienen un método de diagnóstico tan sencillo, económico y no invasivo, que aunque no se sugiere como prueba de tamizaje, si se debe considerar una prueba de detección precoz, siguiendo las estrategias planteadas por la Organización Mundial de la Salud. Reconociendo que una de las limitantes para una adecuada aplicación es la falta de conocimiento del médico.

La encuesta nos hizo ver que hay áreas en las que los médicos tienen buenos conocimientos sobre retinoblastoma (tipo de neoplasia, estudios de extensión), faltando la parte sencilla, práctica, la parte con la que van a estar en contacto y que tiene que ver con la sospecha diagnóstica en la que, como ya se ha planteado, presentan una gran deficiencia.

Queda bien identificado que la falta de conocimiento es un problema real en los médicos en formación en México. Sin embargo, las soluciones están a nuestro alcance, como ejemplo tenemos la experiencia vivida en Brasil, en donde que gracias a sus campañas de difusión y educación, lograron disminuir los tiempos de referencia y tratamiento de sus pacientes con retinoblastoma.

Comulgando con los objetivos del Instituto Nacional de Pediatría, comprometido con la formación de recursos humanos en salud, se realizó este trabajo apostándole a la educación como herramienta para mejorar la calidad de vida de nuestros niños. Se ha identificado un problema, junto con el Grupo Mexicano de Retinoblastoma, se desarrollarán pláticas de educación médica para mejorar el

conocimiento sobre retinoblastoma, con la intención de poder reportar, al igual que los brasileños, una mejoría en la atención de los pacientes con retinoblastoma.

Es importante mencionar también que esta tesis estuvo afectada por el mismo problema que el retinoblastoma, la incapacidad para llegar a todos los individuos que podrán estar en contacto con esta enfermedad. Que aunque se habló con muchas universidades, fueron solo pocas las que aceptaron llevar a cabo el trabajo. Y más aún, dentro de las universidades que aceptaron, dependimos de la cantidad de alumnos dispuestos por la dirección de las mismas. En el caso del cáncer, necesitamos corroborar que cada uno de los médicos que atienden pacientes pediátricos, estén familiarizados con este grupo de enfermedades, que cada día son más frecuentes. Y son estos mismos médicos los responsables de una atención oportuna, para lograr el desarrollo de estos niños y lleguen a ser adultos plenos.

INSTRUCTIVO

ESTIMADO DOCTOR:

DE ANTEMANO AGRADEZCO SU COLABORACION CON MI TESIS, ESTA EVALUACION CONSISTE EN TRES PARTES: 1. RECONOCIMIENTO VISUAL, 2. CONOCIMIENTO SOBRE RETINOBLASTOMA, Y 3. CASOS CLINICOS.

LA PRUEBA ESTA DIRIGIDA A ESTUDIANTES DE PREGRADO, PREVIO A SU SALIDA AL SERVICIO SOCIAL.

1. RECONOCIMIENTO VISUAL:

ESCOGER LA FOTO QUE PARA USTED SEA MAS REPRESENTATIVA PARA EL DIAGNOSTICO DE RETINOBLASTOMA

2. CONOCIMIENTO DE RETINOBLASTOMA:

ESTA SECCION SE DIVIDE EN TRES A SU VEZ, LA PRIMERA INTENTA ABORDAR EL CONOCIMIENTO GENERAL SOBRE RETINOBLASTOMA, EL SEGUNDO SOBRE EL DIAGNOSTICO OPORTUNO, Y TERCERO SOBRE LA ADECUADA REFERENCIA

CALIFIQUE DE 1 A 5 LAS PREGUNTAS SEGÚN JUZGUE USTED SU RELEVANCIA, USE EL UNO PARA MENOR RELEVANCIA Y 5 PARA MAYOR RELEVANCIA

TAMBIEN SOLICITO A USTED CALIFIQUE LA PREGUNTA SEGÚN SU AGRUPACION EN CONOCIMEINTO GENERAL, DIAGNOSTICO O REFERENCIA.

3. CASOS CLINICOS

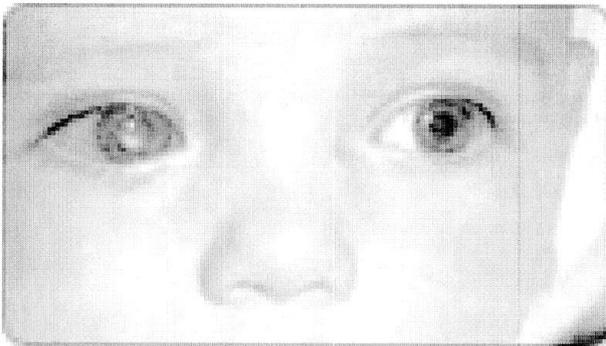
ESCOJA LA SITUACION CLINICA QUE USTED JUZGUE COMO SITUACION HABITUAL EN LA PRESENTACION DE RETINOBLASTOMA



()



()



()

PREGUNTA	CALIFICACION	CATEGORIA
<p>¿Que gen se encuentra alterado en el retinoblastoma?</p> <p>a) RB1</p> <p>b) RB5</p> <p>c) BRA</p> <p>d) p53</p> <p>e) RBD</p>	<p>(1)</p> <p>(2)</p> <p>(3)</p> <p>(4)</p> <p>(5)</p>	<p>(CG)</p> <p>(DX)</p> <p>(REF)</p>
<p>El patrón más frecuente de transmisión genética del retinoblastoma es la:</p> <p>a) Mutación hereditaria</p> <p>b) Herencia autosómica dominante</p> <p>c) Mutación no hereditaria</p> <p>d) Herencia autosómica recesiva</p> <p>e) Herencia ligada al X</p>	<p>(1)</p> <p>(2)</p> <p>(3)</p> <p>(4)</p> <p>(5)</p>	<p>(CG)</p> <p>(DX)</p> <p>(REF)</p>
<p>El patrón de transmisión en la forma hereditaria de retinoblastoma es la:</p> <p>a) Mutación no hereditaria</p> <p>b) Herencia autosómica dominante</p> <p>b) Herencia autosómica recesiva</p> <p>c) Herencia ligada al X</p> <p>d) Herencia hereditaria</p>	<p>(1)</p> <p>(2)</p> <p>(3)</p> <p>(4)</p> <p>(5)</p>	<p>(CG)</p> <p>(DX)</p> <p>(REF)</p>
<p>¿Cual es el cromosoma en el que se localiza el gen afectado en retinoblastoma?</p> <p>a) X</p> <p>b) 13 q 14</p> <p>c) 17 p 13</p> <p>d) 13 q 16</p> <p>e) 22 q 6</p>	<p>(1)</p> <p>(2)</p> <p>(3)</p> <p>(4)</p> <p>(5)</p>	<p>(CG)</p> <p>(DX)</p> <p>(REF)</p>
<p>¿En que células se origina el retinoblastoma?</p> <p>a) En las pigmentarias del ojo</p> <p>b) De la neuroglia</p> <p>c) De la retina</p> <p>d) Del nervio óptico</p> <p>e) Del Cristalino</p>	<p>(1)</p> <p>(2)</p> <p>(3)</p> <p>(4)</p> <p>(5)</p>	<p>(CG)</p> <p>(DX)</p> <p>(REF)</p>
<p>¿Cual es la teoría que explica el desarrollo del retinoblastoma?</p> <p>a) La teoría de la disociación</p> <p>b) El postulado de Waterson</p> <p>c) La teoría del gen supresor</p> <p>d) La teoría del doble golpe</p> <p>e) El postulado de Wright</p>	<p>(1)</p> <p>(2)</p> <p>(3)</p> <p>(4)</p> <p>(5)</p>	<p>(CG)</p> <p>(DX)</p> <p>(REF)</p>

El retinoblastoma es: a) Una dermatosis localizada al ojo b) Un cáncer maligno c) Una displasia secundaria a infección por virus d) Un cáncer benigno e) Una metaplasia	(1) (2) (3) (4) (5)	(CG) (DX) (REF)
La edad en la que se diagnostica el retinoblastoma es: a) 0 – 5 años b) 6 – 12 años c) 12 - 15 años e) 15 – 20 años f) Cualquier edad	(1) (2) (3) (4) (5)	(CG) (DX) (REF)
La presentación del retinoblastoma es: a) Unilateral b) Bilateral c) Trilateral d) Todas las anteriores	(1) (2) (3) (4) (5)	(CG) (DX) (REF)
Al momento del diagnóstico, el retinoblastoma intraocular se puede presentar como: a) Una lesión única b) Múltiples lesiones c) a y b son correctas e) Ninguna es correcta	(1) (2) (3) (4) (5)	(CG) (DX) (REF)
Cuando se asocia un tumor bilateral con _____ , se conoce como retinoblastoma trilateral. a) Timoma b) Adenoma c) Pineoblastoma d) Craneofaringioma e) Melanoma	(1) (2) (3) (4) (5)	(CG) (DX) (REF)
¿Cual es el signo más frecuente de retinoblastoma? a) Estrabismo b) Anisocoria c) Pupila de Marcus-Gunn d) Leucocoria e) Ptosis	(1) (2) (3) (4) (5)	(CG) (DX) (REF)
El segundo signo más frecuente de retinoblastoma es: a) Estrabismo b) Ptosis c) Inyección conjuntival d) Anisocoria e) Leucocoria	(1) (2) (3) (4) (5)	(CG) (DX) (REF)

<p>¿Quién refiere con mayor frecuencia el signo inicial de retinoblastoma?</p> <p>a) El maestro b) El mismo paciente c) Los padres d) El oftalmólogo e) El médico general</p>	<p>(1) (2) (3) (4) (5)</p>	<p>(CG) (DX) (REF)</p>
<p>Uno de los factores que influye en el diagnóstico oportuno de retinoblastoma en países desarrollados es:</p> <p>a) La aparición temprana de síntomas b) La educación de la población c) Contar con más centros de atención terciaria d) Contar con equipos de tecnología de punta e) Contar con un mayor presupuesto para atención</p>	<p>(1) (2) (3) (4) (5)</p>	<p>(CG) (DX) (REF)</p>
<p>La prueba de _____, la realiza el médico para diagnóstico del retinoblastoma.</p> <p>a) El reflejo de Mayers b) El signo de Monod c) El reflejo rojo d) El signo de Landolfi e) El reflejo consensual</p>	<p>(1) (2) (3) (4) (5)</p>	<p>(CG) (DX) (REF)</p>
<p>_____ es (son) el hallazgo esperado en el ultrasonido ocular de retinoblastoma.</p> <p>a) Los quistes b) Las calcificaciones c) La Cápsula d) El aumento de flujo de vasos sanguíneos e) La éstasis vascular</p>	<p>(1) (2) (3) (4) (5)</p>	<p>(CG) (DX) (REF)</p>
<p>¿Cuál es la utilidad de la RM en el diagnóstico de retinoblastoma?</p> <p>a) Buscar neoplasias asociadas b) Valorar la extensión extraocular c) Medir el engrosamiento del quiasma óptico d) Corroborar metástasis en región occipital e) No es de utilidad</p>	<p>(1) (2) (3) (4) (5)</p>	<p>(CG) (DX) (REF)</p>
<p>En caso de historia familiar de retinoblastoma, se debe buscar intencionadamente desde:</p> <p>a) La primera semana b) Los seis meses c) El año de edad d) La edad a la que a los padres se les realizó diagnóstico e) La aparición de síntomas</p>	<p>(1) (2) (3) (4) (5)</p>	<p>(CG) (DX) (REF)</p>
<p>El tratamiento actual del retinoblastoma considera salvar:</p> <p>a) La órbita b) La vida c) La movilidad del ojo d) La visión e) La esclera</p>	<p>(1) (2) (3) (4) (5)</p>	<p>(CG) (DX) (REF)</p>

Si no se trata el retinoblastoma a tiempo puede causar: a) Ceguera b) Diplopia c) Nistagmus d) Muerte e) Glaucoma	(1) (2) (3) (4) (5)	(CG) (DX) (REF)
Las modalidades de tratamiento del retinoblastoma incluyen todas, <u>excepto</u> : a) Enucleación b) Braquiterapia c) Fotocoagulación d) Radiación e) Expectante	(1) (2) (3) (4) (5)	(CG) (DX) (REF)
¿Cuál de las características del retinoblastoma no afectan la sobrevida o el salvamento ocular en el estadio intraocular? a) La histología b) El número de lesiones c) El tamaño d) La localización e) Si presenta desprendimiento de retina	(1) (2) (3) (4) (5)	(CG) (DX) (REF)
Porcentaje de pacientes con mutación germinal que tienen riesgo de desarrollar una segunda neoplasia: a) 30% b) 40% c) 50% d) 70% e) 80%	(1) (2) (3) (4) (5)	(CG) (DX) (REF)
La prueba del reflejo rojo se realiza a una distancia de: a) 5 a 10cm b) 10 a 20cm c) 30 a 50cm d) 1 metro e) Durante exploración de fondo de ojo	(1) (2) (3) (4) (5)	(CG) (DX) (REF)
Durante la exploración oftalmológica, el médico general debe realizar las pruebas de, <u>excepto</u> : a) Inspección externa b) Agudeza visual según edad c) Movilidad ocular d) Exploración oftalmoscópica e) Refractariedad	(1) (2) (3) (4) (5)	(CG) (DX) (REF)
En la exploración de pacientes menores de 2 años, realizar _____ no esta incluida a) Exploración de párpados y órbita b) Inspección externa c) Agudeza con Cartilla de Snellen d) Reflejo rojo e) Pupilas	(1) (2) (3) (4) (5)	(CG) (DX) (REF)
Una vez detectado un probable caso, que se debe hacer:		

a) Esperar para confirmarlo b) Enviar a un centro oftalmológico c) Enviar a un centro de especialidades d) Iniciar tratamiento con auxiliares visuales e) Enviar a segundo nivel de atención	(1) (2) (3) (4) (5)	(CG) (DX) (REF)
El tiempo óptimo de referencia una vez hecho el diagnóstico es: a) Inmediatamente b) A los dos años de edad c) Al alcanzar óptimo desarrollo del globo ocular d) Al tener los estudios de extensión e) Una vez que los auxiliares visuales ya no corrigen defecto	(1) (2) (3) (4) (5)	(CG) (DX) (REF)
Durante la carrera alguien te dio alguna clase sobre retinoblastoma: a) Si b) No		
En que curso de dieron esta plática:		

Casos

a. Acude a su consulta un paciente masculino de 3 años de edad, previamente sano, quien solicita atención debido a que la madre le noto un brillo en el ojo derecho desde hace una semana, sin otra sintomatología agregada. La exploración física superficial sin datos patológicos.

Por su sospecha diagnóstica usted _____ al paciente

- a) Trata
- b) Refiere
- c) Egresas sin tratamiento

b. Acude a su consulta un paciente femenino de 4 años de edad, quien es traída por la madre ya que le notó desviación del ojo derecho, lo cual usted corrobora a la exploración, sin otros hallazgos.

Con estos datos usted decide:

- a) Referir a un centro de especialidades
- b) Iniciar tratamiento ambulatorio con auxiliares visuales
- c) Esperar a maduración globo ocular y visión

c. Acuden a su consulta dos pacientes, primos entre ellos de 3 y 5 años, traídos por la abuela debido a que el menor de ellos presentó al nacer cataratas congénitas debido a infección por TORCH, y actualmente al primo mayor le notó una telita blanca en el ojo izquierdo.

El padecimiento del primo mayor es:

- a) Una urgencia
- b) Una infección
- c) Una alteración metabólica



INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA

INSTRUCTIVO:

1. Este cuestionario consta de tres secciones, ponga atención al resolver cada una de ellas.
2. La primera sección consta de una ficha de identificación, por favor llénela por completo y con letra legible. En la casilla de sexo y escolaridad marque con una "X" la opción que corresponda.
3. En la segunda sección se proyectará una imagen y responderá una pregunta relacionada. Una vez que complete todas las preguntas, entregue esta hoja al aplicante, y este le dará la tercera sección.
4. La tercera sección cuenta con reactivos de opción múltiple, lea y responda cada reactivo cuidadosamente. Responda con tinta en el área entre paréntesis asignada a cada reactivo.

I. Ficha de identificación

1. Iniciales:		
2. Edad:	3. Sexo: F () M ()	4. Fecha:
5. Universidad/Hospital:		
6. Escolaridad: Medicina General() Especialidad() Subespecialidad()		
7. Grado Actual de Estudio:		

IIA. Observe atentamente la imagen que se proyecta y conteste lo que se le solicita.

1. ¿Es este un niño sano o enfermo? En caso de tener una sospecha diagnóstica, escríbala:

IIB. Conteste su conducta a seguir según el caso

2. Acude a su consulta un paciente masculino de 3 años de edad, previamente sano, quien solicita atención debido a que la madre le noto un brillo en el ojo derecho desde hace una semana, sin otra sintomatología agregada. La exploración física superficial sin datos patológicos.

Por su sospecha diagnóstica usted _____ al paciente

- a) Trata
- b) Refiere
- c) Vigila

3. Acude a su consulta un paciente femenino de 4 años de edad, quien es traída por la madre ya que le notó desviación del ojo derecho, lo cual usted corrobora a la exploración, sin otros hallazgos.

Con estos datos usted decide:

- a) Referir a un centro de especialidades
- b) Iniciar tratamiento ambulatorio con auxiliares visuales
- c) Esperar a maduración globo ocular y visión

III. Conteste cada pregunta con la respuesta más indicada, solo hay una respuesta correcta.

4. ¿Que gen se encuentra alterado en el retinoblastoma?

- a) RB1
- b) RB5
- c) BRA
- d) p53
- e) RBD

5. El patrón más frecuente de transmisión genética del retinoblastoma es la:

- a) Mutación hereditaria
- b) Herencia autosómica dominante
- c) Mutación no hereditaria
- d) Herencia autosómica recesiva
- e) Herencia ligada al X

6. El patrón de transmisión en la forma hereditaria de retinoblastoma es la:

- a) Mutación no hereditaria
- b) Herencia autosómica dominante
- c) Herencia autosómica recesiva
- d) Herencia ligada al X
- e) Herencia mitocondrial

7. ¿En cuál cromosoma se localiza el gen afectado del retinoblastoma?

- a) X
- b) 13 q 14
- c) 17 p 13
- d) 13 q 16
- e) 22 q 6

8. ¿En que células se origina el retinoblastoma?

- a) En las pigmentarias del ojo
- b) De la neuroglia
- c) De la retina
- d) Del nervio óptico
- e) Del Cristalino

9. ¿Cual es la teoría que explica el desarrollo del retinoblastoma?

- a) La teoría de la disociación
- b) El postulado de Waterson
- c) La teoría del gen supresor
- d) La teoría del doble golpe
- e) El postulado de Wright

10. ¿Qué es el retinoblastoma?

- a) Una dermatosis localizada al ojo
- b) Un cáncer maligno
- c) Una displasia secundaria a infección por virus
- d) Un cáncer benigno
- e) Una metaplasia

<p>11. ¿A que edad se presenta el retinoblastoma?</p> <ul style="list-style-type: none"> a) 0 – 5 años b) 6 – 12 años c) 12 - 15 años e) 15 – 20 años f) Cualquier edad
<p>12. La presentación del retinoblastoma es:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Unilateral b) Bilateral c) Trilateral d) Todas las anteriores
<p>13. Al diagnóstico, el retinoblastoma intraocular se puede presentar como:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Una lesión única b) Múltiples lesiones c) a y b son correctas d) Ninguna es correcta
<p>14. ¿Qué compone al retinoblastoma trilateral?</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Retinoblastoma bilateral y timoma b) Retinoblastoma, adenoma, pineoblastoma c) Retinoblastoma bilateral y pineoblastoma d) Craniofaringioma, retinoblastoma, pineoblastoma e) Melanoma, retinoblastoma, adenoma
<p>15. ¿Cual es el signo más frecuente de retinoblastoma?</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Estrabismo b) Anisocoria c) Pupila de Marcus-Gunn d) Leucocoria e) Ptosis
<p>16. El segundo signo más frecuente de retinoblastoma es:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Estrabismo b) Ptosis c) Inyección conjuntival d) Anisocoria e) Leucocoria
<p>17. ¿Quién refiere con mayor frecuencia el signo inicial de retinoblastoma?</p> <ul style="list-style-type: none"> a) El maestro b) El mismo paciente c) Los padres d) El oftalmólogo e) El médico general

<p>18. Un factor clave para el diagnóstico oportuno del retinoblastoma es:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) La aparición temprana de síntomas b) La educación de la población c) Contar con más centros de atención terciaria d) Contar con equipos de tecnología de punta e) Contar con un mayor presupuesto para atención
<p>19. ¿Qué prueba realiza el médico para diagnosticar el retinoblastoma?</p> <ul style="list-style-type: none"> a) El reflejo de Mayers b) El signo de Monod c) El reflejo rojo d) El signo de Landolfi e) El reflejo consensual
<p>20. _____ es (son) el hallazgo esperado en el ultrasonido ocular de retinoblastoma.</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Los quistes b) Las calcificaciones c) La Cápsula d) El aumento de flujo de vasos sanguíneos e) La éstasis vascular
<p>21. ¿Cuál es la utilidad de la RM en el diagnóstico de retinoblastoma?</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Buscar neoplasias asociadas b) Valorar la extensión extraocular c) Medir el engrosamiento del quiasma óptico d) Corroborar metástasis en región occipital e) No es de utilidad
<p>22. Al nacer un bebé con historia familiar de retinoblastoma ¿Cuánto tiempo espera usted, para buscar signos incipientes de retinoblastoma?</p> <ul style="list-style-type: none"> a) La primera semana de vida b) Los seis meses de edad c) El año de edad d) La edad a la que a los padres se les realizó diagnóstico e) La aparición de síntomas
<p>23. El tratamiento actual del retinoblastoma considera salvar:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) La órbita b) La vida c) La movilidad del ojo d) La visión e) La esclera
<p>24. Si no se trata el retinoblastoma a tiempo puede causar:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Ceguera b) Diplopia c) Nistagmus d) Muerte e) Glaucoma

<p>25. El tratamiento del retinoblastoma incluyen todas, <u>excepto</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Enucleación b) Braquiterapia c) Fotocoagulación d) Radiación e) Expectante
<p>26. ¿Cuál de las características del retinoblastoma intraocular no afectan la sobrevida o la posibilidad de salvamento ocular?</p> <ul style="list-style-type: none"> a) La histología b) El número de lesiones c) El tamaño d) La localización e) Si presenta desprendimiento de retina
<p>27. Porcentaje de pacientes con mutación germinal que tienen riesgo de desarrollar una segunda neoplasia:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) 30% b) 40% c) 50% d) 70% e) 80%
<p>28. La prueba del reflejo rojo se realiza a una distancia de:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) 5 a 10cm b) 10 a 20cm c) 30 a 50cm d) 1 metro e) Durante exploración de fondo de ojo
<p>30. La exploración oftalmológica infantil de rutina debe incluir:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Exploración de párpados y órbita b) Inspección externa c) Reflejo rojo d) Solo a y b e) Todas son correctas
<p>31. Una vez detectado un probable caso, que se debe hacer:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Esperar para confirmarlo b) Enviar a un centro oftalmológico c) Enviar a un centro de especialidades d) Iniciar tratamiento con auxiliares visuales e) Enviar a segundo nivel de atención
<p>32. El tiempo óptimo de referencia una vez hecho el diagnóstico es:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Inmediatamente b) A los dos años de edad c) Al alcanzar óptimo desarrollo del globo ocular d) Al tener los estudios de extensión e) Una vez que los auxiliares visuales ya no corrigen defecto

Durante la carrera alguien te dio alguna clase sobre retinoblastoma:

- a) Si
- b) No

En que curso de dieron esta plática:



INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA

INSTRUCTIVO:

1. Este cuestionario consta de tres secciones, ponga atención al resolver cada una de ellas.
2. La primera sección consta de una ficha de identificación, por favor llénela por completo y con letra legible. En la casilla de sexo y escolaridad marque con una "X" la opción que corresponda.
3. En la segunda sección se proyectará una imagen y responderá una pregunta relacionada. Una vez que complete todas las preguntas, entregue esta hoja al aplicante, y este le dará la tercera sección.
4. La tercera sección cuenta con reactivos de opción múltiple, lea y responda cada reactivo cuidadosamente. Responda con tinta en el área entre paréntesis asignada a cada reactivo.

I. Ficha de identificación

1. Iniciales:		
4. Edad:	5. Sexo: F() M()	4. Fecha:
5. Universidad/Hospital:		
6. Escolaridad: Medicina General() Especialidad() Subespecialidad()		
7. Grado Actual de Estudio:		

IIA. Observe atentamente la imagen que se proyecta y conteste lo que se le solicita.

1. ¿Es este un niño sano o enfermo? En caso de tener una sospecha diagnóstica, escríbala:

IIB. Conteste su conducta a seguir según el caso

2. Acude a su consulta un paciente masculino de 3 años de edad, previamente sano, quien solicita atención debido a que la madre le noto un brillo en el ojo derecho desde hace una

semana, sin otra sintomatología agregada. La exploración física superficial sin datos patológicos.

Por su sospecha diagnóstica usted _____ al paciente

- a) Trata
- b) Refiere
- c) Vigila

III. Conteste cada pregunta con la respuesta más indicada, solo hay una respuesta correcta.

1. ¿En cuál cromosoma se localiza el gen afectado del retinoblastoma?

- a) X
- b) 13 q 14
- c) 17 p 13
- d) 13 q 16
- e) 22 q 6

2. ¿Qué es el retinoblastoma?

- a) Una dermatosis localizada al ojo
- b) Un cáncer maligno
- c) Una displasia secundaria a infección por virus
- d) Un cáncer benigno
- e) Una metaplasia

3. ¿A que edad se presenta el retinoblastoma?

- a) 0 – 5 años
- b) 6 – 12 años
- c) 12 - 15 años
- d) 15 – 20 años
- e) Cualquier edad

4. La presentación del retinoblastoma es:

- a) Unilateral
- b) Bilateral
- c) Trilateral
- d) Todas las anteriores

5. La exploración oftalmológica infantil de rutina debe incluir:

- a) Exploración de párpados y órbita
- b) Inspección externa
- c) Reflejo rojo
- d) Solo a y b
- e) Todas son correctas

6. ¿Cuál es el signo más frecuente de retinoblastoma?

- a) Estrabismo
- b) Anisocoria
- c) Pupila de Marcus-Gunn
- d) Leucocoria
- e) Ptosis

7. El segundo signo más frecuente de retinoblastoma es:

- a) Estrabismo
- b) Ptosis
- c) Inyección conjuntival
- d) Anisocoria
- e) Leucocoria

8. ¿Qué prueba realiza el médico para diagnosticar el retinoblastoma?

- a) El reflejo de Mayers
- b) El signo de Monod
- c) El reflejo rojo
- d) El signo de Landolfi
- e) El reflejo consensual

9. ¿Cuál es la utilidad de la RM en el diagnóstico de retinoblastoma?

- a) Buscar neoplasias asociadas
- b) Valorar la extensión extraocular
- c) Medir el engrosamiento del quiasma óptico
- d) Corroborar metástasis en región occipital
- e) No es de utilidad

10. Al nacer un bebé con historia familiar de retinoblastoma ¿Cuánto tiempo espera usted, para buscar en el, signos incipientes de retinoblastoma?

- a) La primera semana de vida
- b) Los seis meses de edad
- c) El año de edad
- d) La edad a la que a los padres se les realizó diagnóstico
- e) La aparición de síntomas

11. Si no se trata el retinoblastoma a tiempo puede causar:

- a) Ceguera
- b) Diplopia
- c) Nistagmus
- d) Muerte
- e) Glaucoma

12. Las modalidades de tratamiento del retinoblastoma incluyen todas, excepto:

- a) Enucleación
- b) Braquiterapia
- c) Fotocoagulación
- d) Radiación

e) Expectante

13. ¿Qué compone al retinoblastoma trilateral?

- a) Retinoblastoma bilateral y timoma
- b) Retinoblastoma, adenoma, pineoblastoma
- c) Retinoblastoma bilateral y pineoblastoma
- d) Craniofaringioma, retinoblastoma, pineoblastoma
- e) Melanoma, retinoblastoma, adenoma

Durante la carrera alguien te dio alguna clase sobre retinoblastoma:

- a) Si
- b) No

En que curso de dieron esta plática:

IMAGEN UTILIZADA EN LA ENCUESTA



BIBLIOGRAFIA

1. <http://www.who.int/cancer/detection/en/>. Organización Mundial de la Salud.
2. Menéndez I., Puig M., Ruisánchez N. El Retinoblastoma: Paradigma del Cáncer Hereditario. *Rev Cubana Med* 2002;41:35-8
3. Berbel O., Ferris J., Donat J., et al. Factores de riesgo asociados a los tumores neonatales. Experiencia de una unidad de salud medioambiental pediátrica (PEHSU-Valencia). *An Pediatr (Barc)* 2006;5:439-448
4. Cumbre Mundial Contra el Cáncer para el Nuevo Milenio. Carta de Paris. Febrero 2000.
5. Quero-Hernandez A., Coronado-Díaz R., Pérez-Bautista A., et al. Neoplasias malignas en niños en dos hospitales del estado de Oaxaca, México (1996-2002). *Acta Pediatr Mex* 2006;27:183-9
6. Rodrigues K., Camargo B. Diagnóstico precoce do câncer infantil: responsabilidade de todos. *Rev Assoc Med Bras* 2003;49:29-34
7. Pakakasama S., Tomlinson G. Genetic predisposition and screening in pediatric cancer. *Pediatr Clin N Am* 2002;49: 1393– 1413.
8. Global actions against cancer. WHO/International Union Against Cancer. 2005
9. <http://www.cancer.gov> Asociación Americana del Cáncer
10. Improving Outcomes in Children and Young People with cancer. The Evidence Review. National Institute for Health and Clinical Excellence. Agosto 2005
11. Salud: México 2001. Secretaría de Salud, 2002: 26,28
12. <http://www.ssa.gob.mx> Secretaría de Salud. Mortalidad
13. <http://www.cancer.org> Retinoblastoma. American Cancer Society.
14. The UICC My Child Matters initiative awards: combating cancer in children in the developing world. *The Lancet* 2006;7:13-14
15. Cardozo L., Lara V., Koshimura E., et al. Estudo da attitude e do conhecimento dos medico nao oncologistas em relaÇao as medidas de prevenÇao e rastreamento do câncer. *Rev Assoc Med Bras* 2004; 50: 257-62
16. Las Prioridades de la Salud. Organización Mundial de la Salud. 2006
17. Strategies to Improve and Strengthen Cancer Control Programmes in Europe. WHO. Noviembre 2003
18. Leal-Leal C., Flores-Rojo M., et al. A multicentre report from the Mexican Retinoblastoma Group. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1074–1077
19. Chantada G., Fandiño A., Urrutia L., et al. Late diagnosis of retinoblastoma in a developing country. *Arch. Dis. Child.* 1999;80:171-174
20. Rodrigues K., Latorre M., Camargo B. Atraso diagnóstico do retinoblastoma. *J Pediatr (Rio J)* 2004;80:511-516
21. Leal C., Rivera-Luna R., et al. Retinoblastoma en estadios iniciales. Experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría. *Rev Inst Nal Cancerol* 1995;41: 192-195

22. Rivera-Luna R., Conceptos epidemiológicos en cáncer infantil. En: Rivera-Luna R. Hemato-Oncología Pediátrica. 2006. 1ª edición. Editorial ETM. Páginas 8-9.
23. Melamud A., Palekar R., Singh A. Retinoblastoma. *Am Fam Physician* 2006;73:1039-44
24. Xu H. Retinoblastoma and tumor-suppressor gene therapy. *Ophthalmol Clin N Am* 2003;16: 621– 629
25. <http://ghr.nlm.gov/condition=retinoblastoma>. Genetics Home Reference
26. Retinoblastoma. *Health Technology Assessment* 2005;9:3-6
27. Huerta-Fosado A. Retinoblastoma. *Rev Mex Oftalmol* 1999;73:180-183
28. <http://www.us.oup.com/.../images/R?view=usa>. **Imágenes médicas.**
29. Zucker J., Desjardins L., Stoppa-Lyonnet D., et al. Rétinoblastome. *Pédiatrie* 2005;2: 322–331
30. Cotran R., Kumar V., Robbins S. Patología Estructural y Funcional. Mcgraw-Hill Interamericana. Quinta edición. Pag 514 28Helen S.L. Chan, Brenda L. Gallie, et al Chemotherapy for retinoblastoma. *Ophthalmol Clin N Am* 2005;18: 55 – 63
31. Kivelá T., Polkunen M. Pieter Paw's Tumor Oculorum. *Arch Ophthalmol* 2003;121:881-886
32. Escanio M., Murillo L. Retinoblastoma. *Rev Mex Oftalmol* 2002;76:243-245.
33. Abramson D., Beaverson K., Sangani P., et al. Screening for retinoblastoma: Presenting signs as prognosticators of patients and ocular survival. *Pediatrics* 2003;112:1248-1255
34. Retinoblastoma. Up to date. February 18, 2002
35. Doz F., Desjardins L., Quintana E. Retinoblastoma. *Oncologia* 1998;8:278-283
36. <http://www.stjude.org/disease-summaries>. Hospital de St Jude. Retinoblastoma.
37. Understanding Retinoblastoma. The Retinoblastoma Society. Hospital de St Bartholomew; Londres, Inglaterra
38. Seregard S., Lundell G., Svedberg H., et al. Incidence of Retinoblastoma from 1985 to 1998 in Northern Europe. *Ophthalmology* 2004;111:1228-1232
39. Sunderraj P. Malignat tumours of the eye and adnexa. *Indian J Ophthalmol* 1991;39:6-8
40. Covarrubias-Espinoza G., Rendón-Romero H., Fing-Soto E., et al. Retinoblastoma. Presentación de 25 Casos. *Bol Clin Hosp. Infant Son* 2005;22:77-80
41. Abramson D., Du T., Beaverson K. Retinoblastoma in the first Month of Life. *Arch Ophthalmol* 2002;120:738 – 742
42. Butros L., Abramson D., Dunkel I. Delayed diagnosis of retinoblastoma: Analysis degree, causes, and potential consequences. *Pediatrics* 2002;109:45-49
43. Kiveldi, T., Tuppurainen, K., et al. Retinoblastoma Associated with Chromosomal 13q14 Deletion Mosaicism. *Ophthalmology* 2003; 110:1983-1988
44. Fan B., Sin P., Choy K., et al. Molecular diagnosis of genetic eye diseases. *Clinical Biochemistry* (2005)

45. Orjuela M., Titievsky L., et al. Fruit and vegetable intake during pregnancy and risk for development of sporadic retinoblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1433-40
46. Bui Quoc E., Espinasse-Berrod M. Strabisme chez l'enfant. *Pédiatrie* 1 (2004) 397-409
47. Abramson D., Frank C., Susman M., et al. Presenting signs of retinoblastoma. *J Pediatrics* 1998;132:505-508 (abstract)
48. Lueder G. The effect of initial recognition of abnormalities by physicians on outcome of retinoblastoma. *J AAPOS* 2005;9:383-385
49. Murphree A. Intraocular Retinoblastoma: the Case for a New Group Classification. *Ophthalmol Clin N Am* 2005;18:41 - 53
50. Marcus D., Brooks S., Leff G., et al. Trilateral retinoblastoma: Insights into histogenesis and management. *Surv Ophthalmol* 1998;43:59-70 (abstract)
51. Finger P., Harbour W., Karciglu Z. Risk factor for metastasis in retinoblastoma. *Surv Ophthalmol* 2002;47:1-16
52. Honavar S., Singh A. Management of advanced retinoblastoma. *Ophthalmol Clin N Am* 2005;18: 65 - 73
53. Curnyn K., Kaufman L. The eye examination in the pediatrician's office. *Pediatr Clin N Am* 2003;50: 25- 40
54. Murray T. Ocular Oncology, Retinoblastoma. Bascon Palmer Eye Institute. 2002-2003
55. Müller-Forell W., Pitz S. Orbital Pathology. *European Journal of Radiology* 2004;49: 105-142
56. Mafee M., Mafee R., Malik M., et al. Medical imaging in pediatric ophthalmology. *Pediatr Clin N Am* 2003;50: 259- 286
57. Howard G., Ellsworth R. Differential diagnosis of retinoblastoma: a statistical survey of 500 children. Relative frequency of the lesions which simulate retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 1965;60:610-618
58. Simmon J., Kaw P. Commonly missed diagnoses in the childhood eye examination. *Am Fam Physician* 2001;64:623-8
59. Section on Ophthalmology. Red Reflex Examination in Infants. *Pediatrics* 2002;109:980-981
60. Shields C., Mashayekhi A., Demirci H., et al. Practical approach to management of retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 2004;122:729-735
61. Shields J., Shields C., Meadows A. Chemoreduction in the management of retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 2005;:505-506
62. Canzano J., Handa J. Utility of pupillary dilation for detecting leucocoria in patients with retinoblastoma. *Pediatrics* 1999;104:44- 48
63. Helen S.L. Chan, Brenda L. Gallie, et al Chemotherapy for retinoblastoma. *Ophthalmol Clin N Am* 2005;18: 55 - 63.
64. Sant M., Capocaccia R., Bandioni V., et al. Survival for retinoblastoma in Europe. *European Journal of Cancer* 2001;37: 730-735

65. Antoneli C., Steinhorst F., Riseiro K., et al. Papel do pediatra no diagnóstico precoce do retinoblastoma. *Rev Assoc Med Bras* 2004;50:400-2
66. Friedman L., Kaufman L. Guidelines for pediatrician referrals to the ophthalmologist. *Pediatr Clin N Am* 2003; 50: 41– 53
67. Committee on Practice Ambulatory Medicine Section on Ophthalmology. Eye examination and vision screening in infants, children and young adults. *Pediatrics* 1996;98:153-157
68. Guidelines for referral to pediatric surgical specialist AAP. *Pediatrics* 2002;110
69. Shah S. What will be new at the back of the eye in the year 2020?. *Community Eye Health Journal* 2006;19:8-9
70. Zuluaga C., Sierra M., et al. Causas de ceguera infantil en Cali, Colombia. *Colomb Med* 2005; 36: 235-238
71. Thornhill C. Embryo screening for retinoblastoma. *The lancet* 2005;6:742
72. Approaches to cancer control. National Cancer Institute. 2004.
73. Erwenne C., Gianotti C., Ferrari E., et al. Tratamento conservador em retinoblastoma intra-ocular. *Arq Bras Oftalmol* 2003;66:791-5
74. Prado-Serrano A. Tumores intraoculares. *Rev Mex Oftamol* 1998;72:96-98.
75. A parent's guide to understanding retinoblastoma. Iris Medical
76. Sibert L., Darmoni S., et al. On line clinical reasoning assessment with Script Concordance test in urology: results of a French pilot study. *BMC Medical Education* 2006,6:45
77. Cohen R., Swerdlik M. Pruebas y evaluación psicológicas. Introducción a las pruebas y a la medición. McGraw Hill Interamericana. Cuarta edición. 2001. Pags 224-262
78. Hernandez R., Fernandez C., Baptista P. Metodología de la investigación. McGraw Hill Interamericana. Cuarta edición. 2006. Capítulos 3 y 6. (Versión en CD)