



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

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

**“INJERTO DERMOCRASO EN PACIENTES
ENUCLEADOS POR RETINOBLASTOMA”**

T E S I S

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

PRESENTA:

DRA. CLAUDIA CAROLINA CRUZ GÁLVEZ

TUTOR DE TESIS:

DRA. VANESSA BOSCH CANTO

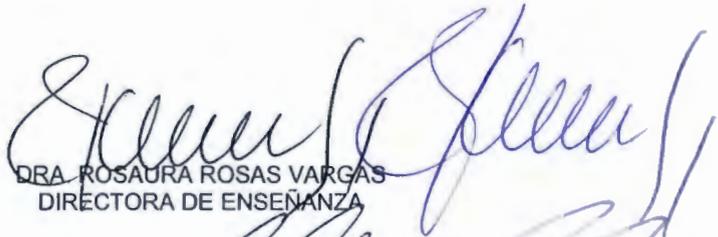
COTUTOR

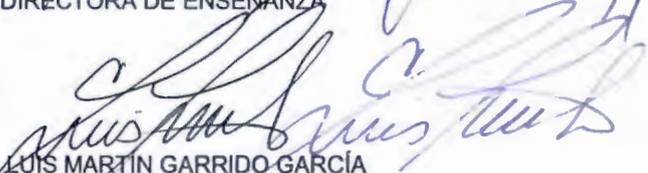
DR. JUAN CARLOS ORDAZ FAVILA

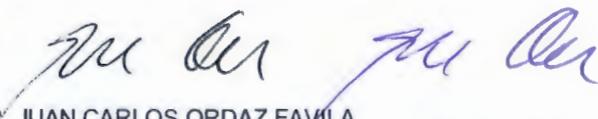


México, DF. Febrero 2013

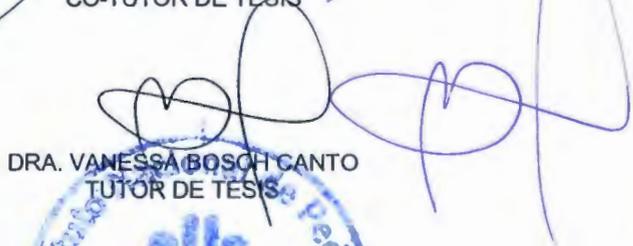
Injerto Dermograso en Pacientes Enucleados por Retinoblastoma


DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA


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


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


DR. JUAN CARLOS ORDAZ FAVILA
CO-TUTOR DE TESIS


DRA. VANESSA BOSCH CANTO
TUTOR DE TESIS



AGRADECIMIENTOS

A mi familia, por su amor y apoyo incondicional.

Al Dr. Juan Carlos Ordaz Favila por darme la oportunidad de realizar un sueño.

A la Dra. Vanessa Bosch Canto por su ayuda invaluable en la realización de esta tesis.

A la Dra. Diana Varón Munar por su dedicación al enseñar.

A la Dra. Hortencia Fernández por todo su cariño e innumerables enseñanzas.

Al Dr. Juan Carlos Juárez por su forma práctica y divertida de guiarnos en la Oftalmología Pediátrica.

A la Dra. Iris Violeta Vizzuett por la paciencia y facilidad con que enseña.

Al Dr. Víctor Manuel Villar Calvo por ser mi inspiración para estudiar Oftalmología Pediátrica.

ÍNDICE

1. Índice.....	1
2. Índice de figuras.....	2
3. Lista de abreviaturas.....	3
4. Resumen.....	4
5. Marco teórico.....	5
6. Planteamiento del problema.....	13
7. Pregunta de Investigación.....	13
8. Justificación.....	14
9. Objetivo general.....	14
10. Material y Método.....	14
10.1 Diseño del estudio.....	14
10.2. Población objetivo.....	15
10.3. Población elegible.....	15
10.4. Criterios de inclusión.....	15
10.5. Criterios de Exclusión.....	15
10.6. Factibilidad.....	15
11. Tamaño de la muestra.....	16
12. Análisis estadístico.....	16
13. Variables de desenlace.....	16
14. Tipos de Variables.....	17
15. Consideraciones éticas.....	17
16. Resultados.....	18
17. Discusión.....	33
18. Conclusiones.....	35
19. Bibliografía.....	36
20. Anexos.....	39
20.1. Hoja de recolección de datos.....	39
20.2. Métodos para evaluar existencia de Hipoplasia Orbitaria y Facial.....	44
20.3. Hoja Tablas Análisis estadístico.....	45

ÍNDICE DE FIGURAS

Fig.1. Sexo.....	18
Fig.2. Lateralidad.....	18
Fig.3. Ojo afectado.....	19
Fig.4. Edad de Diagnóstico.....	19
Fig.5. Edad de Eucleación más injerto dermograso.....	20
Fig.6. Quimioterapia.....	20

ABREVIATURAS

INP	Instituto Nacional de Pediatría
RB	Retinoblastoma
IRM	Imagen por Resonancia Magnética
TAC	Tomografía Axial Computarizada
CIR	Clasificación Internacional para Retinoblastoma
TQT	Termoquimioterapia
QT	Quimioterapia
OD	Ojo derecho
OI	Ojo izquierdo
sph	Esfera

RESUMEN

Antecedentes: El retinoblastoma (RB) es el tumor maligno intraocular más frecuente en la edad pediátrica. En México el RB es el segundo tumor más importante en la edad pediátrica. Se presentan aproximadamente 24 casos por millón de personas. El 45.8 % de los RB del país son tratados en el Instituto Nacional de Pediatría. La tasa de mortalidad de este tumor sin tratamiento es del 99%. El tratamiento definitivo del RB es la enucleación, que implica la extracción del globo ocular y lo más posible de nervio óptico. Entre las causas que obligan a una enucleación de primera intención están: clasificación tumoral en estadio E, presencia de múltiples (mas de 10) siembras retinianas, presencia de múltiples siembras vítreas, presencia de desprendimiento de retina persistente, hemovitreo y amaurosis. Las consecuencias más importantes de esta cirugía son evidentemente a nivel visual, cosmético y psicológico, debido a la mutilación. Es necesario que la órbita contenga volumen para su crecimiento normal. Por lo general, el manejo de la anoftalmia adquirida consiste en colocar una esfera dentro del cono muscular. El problema en nuestro medio es que estos implantes son costosos. Otra desventaja es que la movilidad es totalmente nula. Esto hace que la cosmesis sea poco adecuada. Sin embargo, el mayor inconveniente es que no estimulan la expansión de la órbita por lo que se presenta una hipoplasia facial que puede dejar secuelas estéticas y psicológicas importantes. En contraste con las desventajas que ofrecen los implantes sintéticos, los injertos dermograsos, son una opción económica, ya que se toman en el mismo tiempo quirúrgico que la enucleación. No existe riesgo de extrusión ni rechazo porque el sistema inmune lo reconoce como propio. Y se ha observado que presentan una mejor movilidad. Sin embargo, la mayor ventaja es que estos injertos crecen junto con el macizo facial y ayudan a expandir los huesos orbitarios limitando las consecuencias físicas y psicológicas.

Objetivo: Evaluar los resultados cosméticos y por imagen (IRM) de la cirugía de injerto dermograso en pacientes que fueron enucleados por retinoblastoma.

Diseño del estudio: Cohorte retrospectiva comparativa.

Método: Se revisaron expedientes de pacientes con diagnóstico de retinoblastoma enucleados a quienes se les colocó injerto dermograso y se evaluarán los resultados cosméticos y por imagen (IRM).

Conclusiones: En el estudio se incluyeron 5 (3 mujeres, 2 hombres) pacientes con edades de 6 a 41 meses en el momento de la enucleación e injerto dermograso por diagnóstico de retinoblastoma, con un seguimiento de 2 años 7 meses a 6 meses, en los cuales se encontró: crecimiento facial y orbitario así como ajuste y movilidad de la prótesis adecuados, no se presentó ninguna complicación. El injerto dermograso es una excelente opción para la cavidad anoftálmica en aquellos pacientes pediátricos a quienes se les realiza enucleación por retinoblastoma debido a sus excelentes resultados funcionales y cosméticos.

MARCO TEÓRICO

Generalidades

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

La edad media de diagnóstico es a los 18 meses, diagnosticándose en forma más temprana en los casos bilaterales (12 meses) que en los unilaterales (24 meses), siendo muy poco frecuente en los recién nacidos y a partir de los 5-6 años de edad, sin embargo se ha publicado algún caso en el adulto (3).

Situación Nacional

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

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

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

Genética

El RB ocurre tanto de forma hereditaria como esporádica. Aproximadamente el 60% de los pacientes tienen la forma germinal o hereditaria que es más agresiva, se presenta a edades más tempranas y en un 90% de los casos es

bilateral; se hereda de forma autosómica dominante, con penetrancia del 80 al 90%. En los niños diagnosticados con este tumor, es obligatorio revisar a los padres y hermanos. En contraste, la forma somática de la enfermedad es unilateral y no tiene patrón hereditario (7).

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

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

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

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

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

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

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

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

3.-Degeneración en embaldosado de la retina. Esta es observada en dos de tres portadores del gen RB1 (12).

Manifestaciones Clínicas

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

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

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

En los niños con medios oculares transparentes, el tumor aparece como una masa retiniana simple o multifocal, de color rosado, blanda, redondeada, con neo vascularización y que puede crecer sobre la retina o por debajo de ella.

Así mismo, se pueden apreciar siembras tumorales por debajo de la retina sensorial o siembras que flotan en el vítreo.

En pacientes con RB y medios oculares turbios, debido a hemorragia vítrea, desprendimiento de retina o reacción inflamatoria que impiden la visualización directa, es determinante el uso del examen ultrasonográfico (13).

Ecográficamente, el modo A se caracteriza por una estructura irregular de alta reflectividad. En el modo B, se aprecia una masa ecogénica dependiente de

retina, con apariencia irregular, en forma de domo con convexidad hacia el vítreo. La reflectividad interna varía según el contenido de calcio dentro del tumor. El diámetro anteroposterior de estos ojos es normal (13).

Histopatología

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

Las rosetas de Homer-Wright consisten en células dispuestas de forma radial alrededor de una maraña de fibras neurales, pero también se pueden encontrar en neuroblastomas, meduloblastomas y meduloepiteliomas. Las "fleurettes" están compuestas por grupos de células tumorales con prolongaciones eosinofílicas arciformes, que atraviesan la membrana celular confiriéndole un aspecto fenestrado.

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

El retinoblastoma tiene dos patrones principales de crecimiento:

1. Tumor endofítico: el tumor crece hacia la cavidad vítreo, pero dado que se trata de un tumor friable, con facilidad se producen siembras que flotan en el vítreo y son difíciles de tratar. Si se deja evolucionar, las células tumorales pueden invadir la cámara anterior, provocando un pseudohipopion y un glaucoma secundario, que aumenta el riesgo de metástasis y por lo tanto empeoran el pronóstico, siendo una de las indicaciones de enucleación.
2. Tumor exofítico: el tumor crece hacia el espacio subretiniano, desprendiendo la retina. Su infiltración no implica un mayor riesgo de metástasis.

3. Tumor infiltrante difuso: es una forma atípica de crecimiento que se da sólo en un 1-2% de los casos de retinoblastoma. Se presenta con signos pseudoinflamatorios como siembras en cámara anterior y vítreo, sin masa tumoral detectable por oftalmoscopia, ecografía o TAC, que hace que se diagnostique erróneamente de uveítis o endoftalmitis. Generalmente es unilateral, de aparición tardía (5-10 años) y sin historia familiar de retinoblastoma (14).

Clasificación

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

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

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

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

C: Retinoblastoma con siembras

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

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

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

D: Retinoblastoma con siembras difusas

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

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

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

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

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

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

Tratamiento

La tasa de mortalidad de este tumor sin tratamiento es del 99%. (16). Su tratamiento resulta un gran desafío en esta época. Se han descrito diversas formas para combatir a este tipo de tumor. La meta principal en el tratamiento de retinoblastoma es salvar la vida del infante. La segunda meta es el salvamiento del órgano y en tercer lugar está la preservación de la mejor visión posible. En el intento de lograr estos objetivos se han combinado distintos tipos de tratamientos.

El tratamiento definitivo del RB es la enucleación, que implica la extracción del globo ocular y lo más posible de nervio óptico (17). Entre las causas que obligan a una enucleación de primera intención están: clasificación tumoral en estadio E, presencia de múltiples (más de 10) siembras retinianas, presencia de múltiples siembras vítreas, presencia de desprendimiento de retina persistente, hemovítreo y amaurosis.

Indicar esta cirugía es la decisión más difícil para todo oftalmólogo (17). Las consecuencias más importantes de esta cirugía son evidentemente a nivel visual, cosmético y psicológico, debido a la mutilación.

Es necesario que la órbita contenga volumen para su crecimiento normal. En niños con enucleación en los que no se coloca injerto o implante, se aprecia una hipoplasia facial ipsilateral. El crecimiento de los huesos de la cara continúa hasta después de la adolescencia. Mientras más temprano se realiza esta cirugía, el grado de desfiguración es mayor.

La órbita esta compuesta por 7 huesos del cráneo y del macizo facial. Su forma es de pirámide con un eje oblicuo de delante a atrás y de fuera adentro. Su profundidad oscila entre 42 a 50 mm, su anchura en la base es en promedio de 40 mm, y su altura de unos 35 mm.

Sus cuatro paredes son:

- Pared superior: formada por los huesos frontal y esfenoides
- Pared inferior: formado por los huesos maxilar, malar y palatino
- Pared interna: formado por el hueso lagrimal, el etmoides, el esfenoides y el maxilar.
- Pared externa o lateral: formada por el malar, esfenoides y frontal.

Las paredes internas de ambas órbitas son paralelas, y el ángulo que forma el eje principal de la órbita con esa pared interna es de 22,5 grados.

El volumen contenido en su interior es de aproximadamente 30 ml, estando formado por el globo ocular principalmente, el nervio óptico, la musculatura extraocular, el paquete vásculo-nervioso (arteria, vena y nervio) y la grasa periorbitaria. El crecimiento de estas estructuras estimulan el crecimiento orbitario.

TÉCNICA DEL PROCEDIMIENTO

Al llegar el paciente con sospecha de retinoblastoma se realizará un examen de fondo de ojo bajo dilatación pupilar. Aquí se establece la clasificación, el grado de actividad tumoral y la lateralidad. Si presenta alguna causa que amerite enucleación se explica a los padres y se da soporte psicológico.

Enucleación

La cirugía de enucleación es ambulatoria, se realiza bajo anestesia general. Después del aseo quirúrgico, se realiza una peritomia 360 grados, se toman los 6 músculos extraoculares, se desinsertan y se refieren mediante vicryl 5 ceros. Se inyectan 4 cc de lidocaína con epinefrina. Después de 4 minutos, se luxa el globo ocular, se introducen las cucharillas de enucleación, se localiza el nervio óptico y se realiza el corte del globo ocular, tomando la mayor porción de nervio posible. Se procede a la hemostasia.

Injerto dermograso

El injerto se toma por debajo de la cadera izquierda, previa asepsia de la región. Se pinta un ojal de aproximadamente 1 x 1 cm. Se infiltra con lidocaína con epinefrina. Se marca el injerto con bisturí hoja 15 y se toma en bloque (piel-grasa) con tijeras. Se corta a una profundidad de aproximadamente 30 mm. Se hace hemostasia y se cierra por planos afrontando los bordes con vicryl 4 ceros. La piel se cierra con un punto subdérmico con dermalon 4 ceros. Se separa la epidermis de la dermis y el injerto se coloca en la cavidad anoftálmica. Se suturan los músculos extraoculares al borde de la dermis. Se ponen puntos simples de la Tenon a la dermis cubriendo los músculos. Se sutura la conjuntiva con un surjete continuo hacia la dermis.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El retinoblastoma es una neoplasia frecuente en los niños, susceptible a ser tratada adecuadamente. El tratamiento definitivo del retinoblastoma es la enucleación que consiste en retirar el globo ocular.

Por lo general, el manejo de la anoftalmia adquirida consiste en colocar una esfera dentro del cono muscular. El problema en nuestro medio es que estos implantes son costosos. Cada uno cuesta aproximadamente 10 mil pesos. Y como solamente vienen en un tamaño específico, suelen ser de gran tamaño para las pequeñas orbitas de los niños enucleados por RB. Así que, suelen extruirse en casi todos los casos. Estos deben ser retirados mediante cirugía por lo que los niños deben de ser sometidos a un segundo procedimiento quirúrgico bajo anestesia total. Otra desventaja es que la movilidad es totalmente nula. Al poner la prótesis, esta queda fija. Esto hace que la cosmesis sea poco adecuada.

Sin embargo, el mayor inconveniente es que no estimulan la expansión de la órbita por lo que se presenta una hipoplasia facial que puede dejar secuelas estéticas y psicológicas importantes.

En caso de dejarlos, puede producirse una sepsis de la cavidad orbitaria, esto puede agravarse más debido a la proximidad de la infección con la cavidad intracraneal. En nuestro hospital el porcentaje de extrusión de estos implantes es de aproximadamente 95%.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Es el injerto dermograso una buena opción para la cavidad anoftálmica en aquellos pacientes a los que se les realiza enucleación por retinoblastoma en comparación con los enucleados a quienes no se les coloco injerto?

JUSTIFICACIÓN

Siendo el INP un centro Nacional de Concentración del tratamiento del Retinoblastoma, llegan a nosotros diferentes tipos de pacientes en distintos estadios de la enfermedad. Aproximadamente el 40 % llegan en etapas avanzadas que van a requerir de enucleación inmediata para control del cáncer.

En contraste con las desventajas que ofrecen los implantes sintéticos, los injertos dermograsos, son una opción económica, ya que se toman en el mismo tiempo quirúrgico que la enucleación. Por otro lado, no existe riesgo de extrusión ni rechazo porque el sistema inmune lo reconoce como propio. Y se ha observado que presentan una mejor movilidad.

Sin embargo, la mayor ventaja es que estos injertos crecen junto con el macizo facial y ayudan a expandir los huesos orbitarios limitando las consecuencias físicas y psicológicas.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar los resultados cosméticos y por imagen (IRM) de la cirugía de injerto dermograso en pacientes que fueron enucleados por retinoblastoma en comparación con los enucleados a quienes no se les colocó injerto.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del estudio:

Cohorte retrospectiva comparativa.

Población objetivo:

Expedientes de pacientes con diagnóstico de retinoblastoma intraocular unilateral en estadios avanzados.

Población elegible:

Expedientes de pacientes con diagnóstico de retinoblastoma unilateral registrados en el Instituto Nacional de Pediatría y que sean candidatos para enucleación por estadios avanzados de junio de 2010 a diciembre de 2012.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes menores de 6 años con diagnóstico clínico y por imagen de retinoblastoma unilateral en estadio E de la Clasificación Internacional que cumplan con criterios para enucleación.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con rubeosis iridis, glaucoma, enfermedad orbitaria y/o metastásica.
- Pacientes con evidencia de invasión a la porción ocular del nervio óptico por resonancia magnética.
- Pacientes con evidencia de invasión a sistema nervioso central por resonancia magnética.
- Expedientes incompletos.
- Pacientes que hayan sido sometidos a radioterapia previo al ingreso al protocolo.

Factibilidad

El INP recibe al año 50 pacientes con diagnóstico de retinoblastoma intraocular. De estos, aproximadamente el 40% son estadios E. A algunos de los cuales se les han realizado injerto dermograso y enucleación.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se tomaran en consideración todos los expedientes en el periodo de junio 2010 a diciembre 2012.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- **Variables Cuantitativas :**

Estudio univariado.

Pruebas de tendencia central (Mediana, Media y Frecuencia).

- **Variables Cualitativas:**

Moda

Rango

- **X²** para valorar Hipoplasia Orbitaria en pacientes enucleados con injerto dermograso.

VARIABLES DE DESENLACE

- Crecimiento orbitario: se comparara el tamaño de ambas órbitas. Se valorara clínica y radiológicamente mediante resonancia magnética.

TIPOS DE VARIABLES

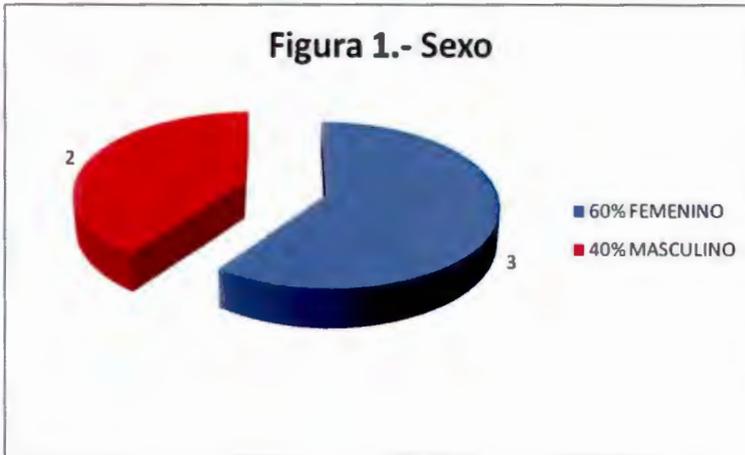
VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO	MEDICION
Edad	Medición del tiempo en años desde el nacimiento	Numérica continua	Meses
Género	Categorización de acuerdo a sexo biológico	Nominal Dicotómica	Masculino o Femenino
Lateralidad	Ubicación de lesión	Nominal Dicotómica	0= derecho 1 = izquierdo
Enucleación	Procedimiento quirúrgico para extraer globo ocular	Nominal Dicotómica	0=No 1= Si
Patrón Hereditario	Forma de transmisión genética de la enfermedad	Nominal Dicotómica	0= hereditario 1= esporádico
Resonancia Magnética Nuclear	Técnica de diagnóstico por imagen	Nominal Dicotómica	0= Con hipoplasia orbitaria 1= Sin hipoplasia orbitaria
Movimiento de la prótesis	Cambio de posición de prótesis	Nominal Dicotómica	0=No 1= Si
Hipoplasia facial	Desarrollo asimétrico de la región afectada	Nominal Dicotómica	0=No 1= Si
Hipoplasia orbitaria	Desarrollo asimétrico de la órbita afectada	Nominal Dicotómica	0=No 1= Si

CONSIDERACIONES ÉTICAS

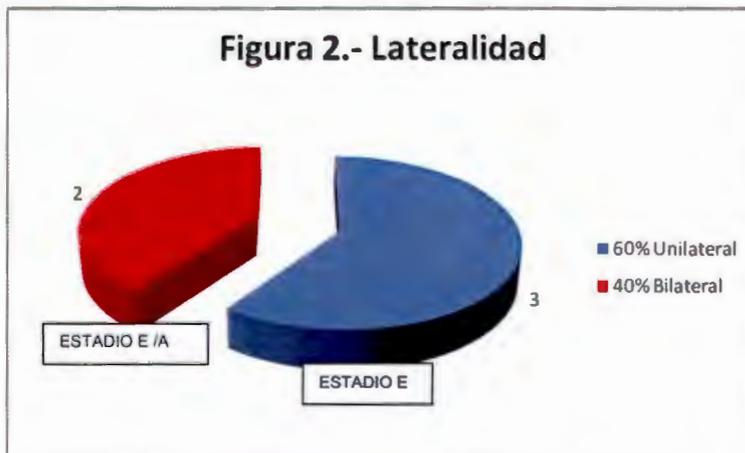
El estudio seguirá los principios de las buenas prácticas clínicas, de la declaración de Helsinki y de las regulaciones de Salud en México y se someterá a la aprobación del Comité de Investigación del Instituto Nacional de Pediatría. Consideramos que el estudio va a ser benéfico para poner un precedente acerca del mejor resultado funcional y estético de los pacientes a los que se les realiza enucleación e injerto de grasa.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 5 pacientes: 3 (60%) mujeres y 2 (40%) hombres.

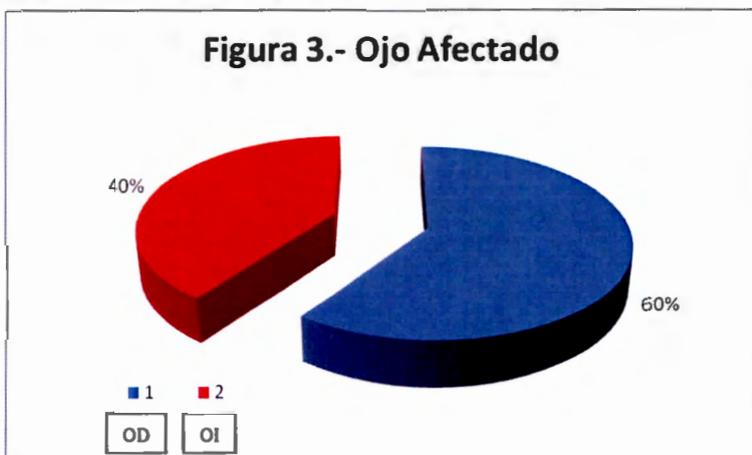


En 3 pacientes se diagnóstico retinoblastoma unilateral (60%) y en 2 (40%) bilateral. Los 2 pacientes con afección bilateral tenían en 1 ojo con estadio E que se enucleo y el otro en estadio A en vigilancia.

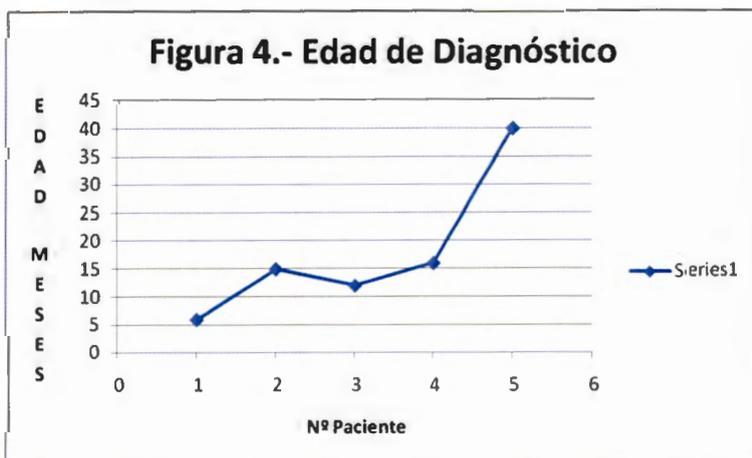


4 pacientes presentaron en un ojo estadio E y 1 paciente tenía inicialmente estadio C pero progresó a estadio E ya que fue refractario a tratamiento con Quimioterapia, Termoquimioterapia y Quimioterapia Intra-arterial por lo cual se incluyó.

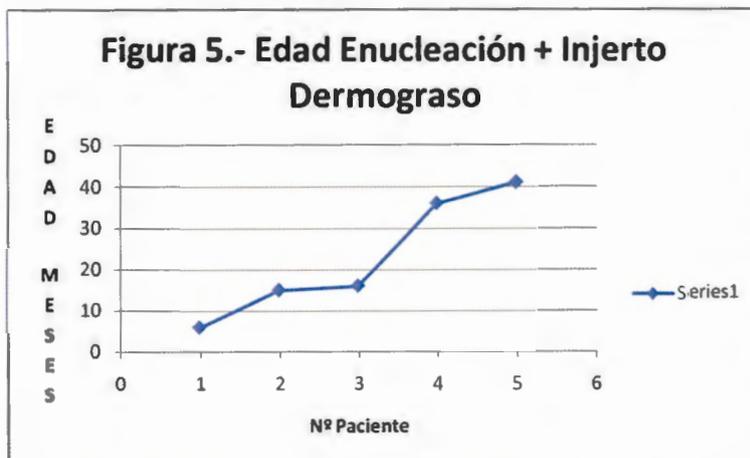
3 (60%) ojos fueron derechos y 2 (40%) izquierdos.



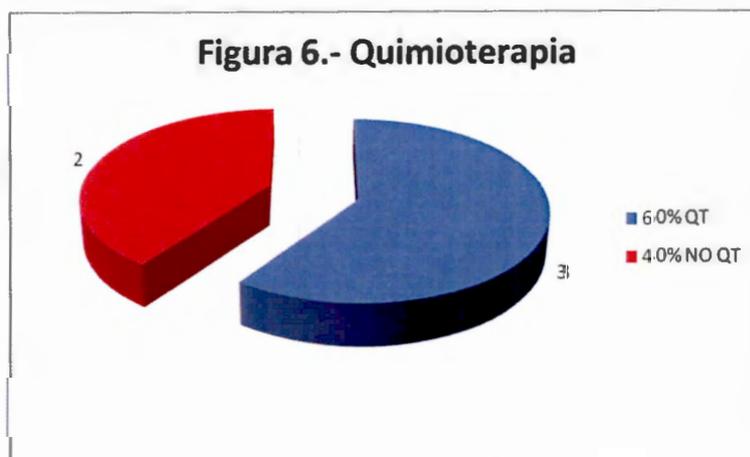
La media de edad fue de 1.48 años y la mediana de 1.3 años (rango de 6 meses a 3 años 4 meses) al momento de realizarse el diagnóstico de retinoblastoma.



La media de edad fue de 1.93 años y la mediana de 1.5 años (rango de 6 meses a 3 años 5 meses) al momento de realizarse la enucleación y colocación de injerto dermograso.



3 (60%) pacientes recibieron quimioterapia y 2 (40%) no.



1 (20%) paciente recibió Radioterapia en el ojo contralateral por progresión de enfermedad.

Los 5 (100%) pacientes se encuentra sin actividad tumoral actualmente.

El patrón hereditario fue esporádico en la totalidad de pacientes.

Ninguno de los pacientes presento metástasis ni tumores secundarios hasta el momento del cierre de este estudio.

No se presento en ningún paciente hipoplasia orbitaria basándose en Imagen por Resonancia Magnética.

Ningún paciente presento hipoplasia facial comparando ambas hemicaras fotográficamente.

Todos los pacientes tienen ligera movilidad de la prótesis.

El 100% de los pacientes presento un adecuado resultado cosmético.

El total de los pacientes tiene una adecuada agudeza visual.

PACIENTE 1

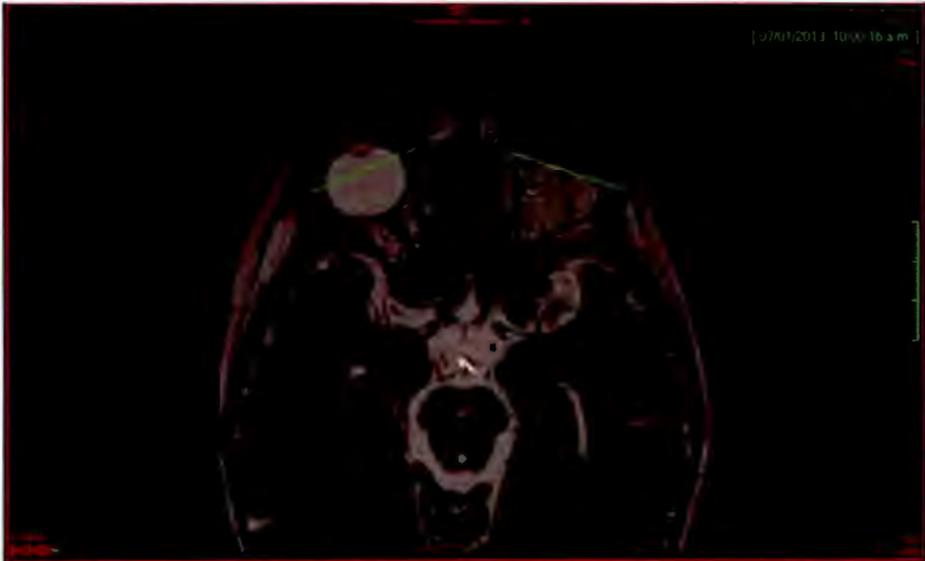




Simetría facial.

Imagen por Resonancia Magnética secuencia Ax3D Fiesta en corte a nivel de papila.

Orbita Derecha 31.93mm Orbita Izquierda 32.34mm Diferencia 0.41mm



PACIENTE 2

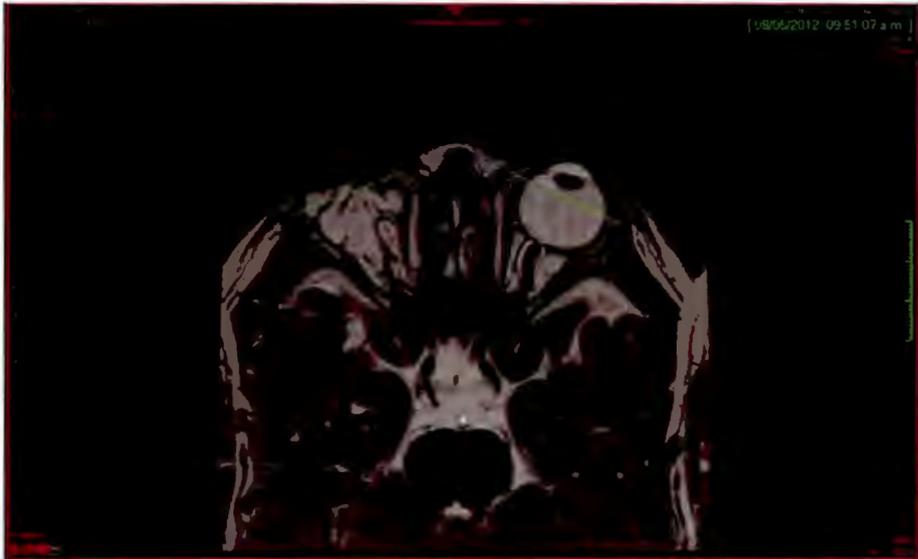




Simetría facial.

Imagen por Resonancia Magnética secuencia Ax3D Fiesta en corte a nivel de papila.

Orbita Derecha 30.24mm **Orbita Izquierda** 31.14mm **Diferencia** 0.9 mm



PACIENTE 3

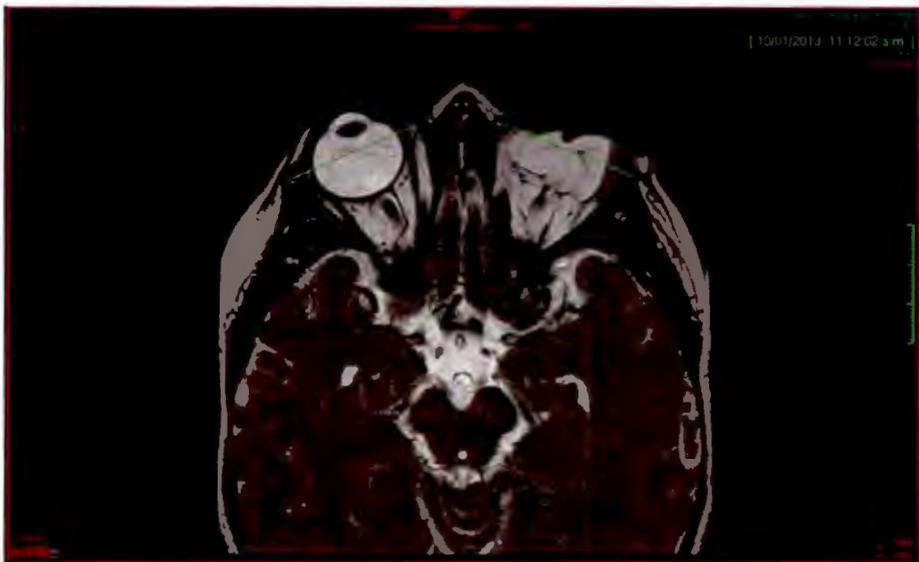




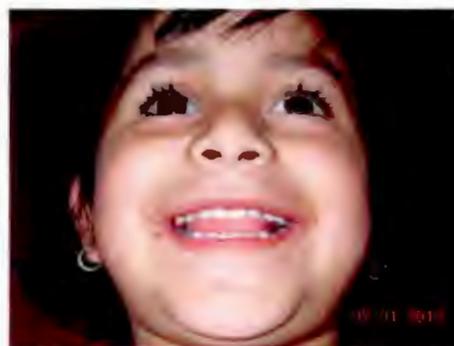
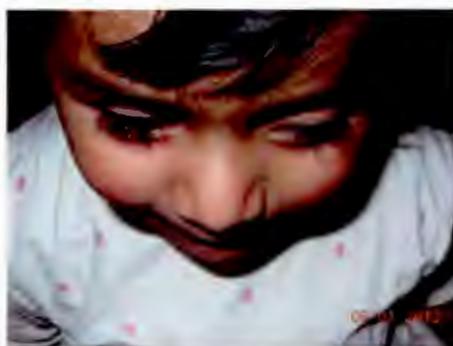
Simetría facial.

Imagen por Resonancia Magnética secuencia Ax3D Fiesta en corte a nivel de papila.

Orbita Derecha 35.33mm Orbita Izquierda 34.24mm Diferencia 1.09 mm



PACIENTE 4





Simetría facial.

Imagen por Resonancia Magnética secuencia Ax3D Fiesta en corte a nivel de papila.

Orbita Derecha 33.74mm Orbita Izquierda 33.96mm Diferencia 0.22mm



PACIENTE 5

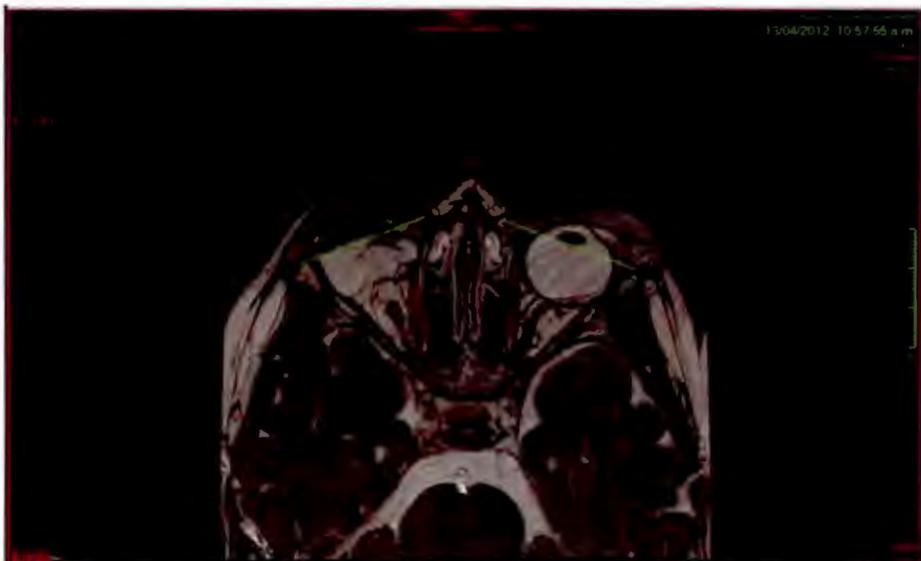




Simetría facial.

Imagen por Resonancia Magnética secuencia Ax3D Fiesta en corte a nivel de papila.

Orbita Derecha 34.72mm Orbita Izquierda 34.49mm Diferencia 0.23mm



Análisis estadístico

Se revisaron 12 expedientes de los cuales 5 cumplieron con los criterios de inclusión, 3 mujeres y 2 hombres con edades de 6 a 41 meses en el momento de la enucleación e injerto dermograso por diagnóstico de retinoblastoma.

En cuanto a la variable de desenlace el promedio para la órbita enucleada fue 33,0560 con una desviación estándar de 1,80839 y en la órbita no enucleada los valores fueron de un promedio de 33,0560 con una desviación estándar de 1,76710.

En el análisis bivariado no se encontró diferencia significativa entre ambas órbitas.

En todos los pacientes se logró colocar prótesis con buen ajuste y cosmesis.

Existe ligero movimiento de la prótesis.

El injerto dermograso es una opción adecuada para dar volumen orbitario y evitar asimetría facial en pacientes enucleados por retinoblastoma.

DISCUSIÓN

El manejo de la anoftalmia en el niño está lleno de retos, el objetivo principal es promover el crecimiento orbitario (18).

Existen en la literatura diversos artículos que sustentan al injerto dermograso con una opción adecuada para el manejo de pacientes pediátricos que han sido enucleados.

Hintschich señala que el injerto dermograso es una excelente alternativa a los implantes orbitarios convencionales (19) y que debido a su alto grado de seguridad aunado con excelentes resultados funcionales y cosméticos el injerto dermograso es particularmente conveniente para pacientes jóvenes (20).

Tarantini y Hintschich reportan en 8 de 12 pacientes menores de 16 años (rango de 4.7 a 16 años) a quienes se les colocó injerto dermograso de 1992 a 2004: volumen orbitario de tejidos blandos, simetría orbitaria, ajuste y movilidad de la prótesis adecuados. Un paciente presentó crecimiento de cabello sobre el injerto, manejado con coagulación con láser. Un niño desarrolló úlcera central en el injerto que fue reparada. Dos niños experimentaron un crecimiento abundante de sus implantes que se trató con reducción quirúrgica.

El injerto de dermis grasa en las órbitas de los niños pequeños parece crecer después de la implantación (21).

Mitchell, Hollste, White y O'Hara señalan en 8 niños a los que se les realizaron enucleaciones primarias combinadas con implante dermograso: edad en el momento de la cirugía de 1 semana a 8 años, como indicaciones para la enucleación los siguientes diagnósticos retinoblastoma (4), meduloepitelioma maligno teratoideo (1), ojo ciego y doloroso secundario a un traumatismo (2),

ptosis secundaria a retinopatía de la prematuridad (1). Dos pacientes se perdieron durante el seguimiento a los 3 meses y 6 meses después de la enucleación. Los restantes 6 pacientes tenían entre 1 año y 6 años de seguimiento. Todos los implantes mantuvieron un volumen adecuado que permitió el correcto ajuste de la prótesis y simetría facial. Dos niños experimentaron un crecimiento excesivo de los implantes, manejado con reducción quirúrgica. Dos niños desarrollaron una úlcera central en el injerto, manejada con cierre quirúrgico (22).

En otra serie de 16 pacientes (Heher, Katowitz y Low) sometidos a implante unilateral de injerto dermograso se reporta : edades de los pacientes en el momento de la cirugía de 2 meses a 17 años, con un seguimiento que varía de 2 a 15 años, crecimiento del injerto fue clínicamente evidente en los niños más pequeños, aumento de proptosis que requirió cirugía reductora del injerto en seis de los ocho niños que tenían 4 años o menos al momento de la cirugía, ninguno de los ocho niños que tenían 9 años o más en el momento quirúrgico requirió cirugía reductora, cinco de los pacientes mayores mostraron cierto grado de atrofia del injerto (23).

En estudio se incluyeron 5 (3 mujeres, 2 hombres) pacientes con edades de 6 a 41 meses en el momento de la enucleación e injerto dermograso por diagnóstico de retinoblastoma, con un seguimiento de 2 años 7 meses a 6 meses, en los cuales se encontró: crecimiento facial y orbitario así como ajuste y movilidad de la prótesis adecuados, similar a lo descrito en la literatura antes referida, no se presentó ninguna complicación como lo señalado en estudios publicados similares a este.

Es necesario incluir más pacientes al protocolo, así como dar mayor tiempo de seguimiento a los ya manejados con la propuesta de este estudio para recabar mayor información, sin embargo por los resultados obtenidos se puede considerar que el injerto dermograso es una opción adecuada para la cavidad anoftálmica en pacientes enucleados por retinoblastoma.

CONCLUSIONES

- El injerto dermograso es una opción adecuada para la cavidad anoftálmica en pacientes pediátricos a los que se les realiza enucleación por retinoblastoma.
- El injerto dermograso es una opción económica, ya que se toma en el mismo tiempo quirúrgico en que se realiza la enucleación.
- Con el injerto dermograso no existe riesgo de extrusión ni rechazo porque el sistema inmune lo reconoce como propio.
- Los pacientes con injerto dermograso tienen una mejor movilidad de la prótesis.
- El injerto dermograso crece junto con el macizo facial por lo que ayuda a expandir los huesos orbitarios limitando las consecuencias físicas y psicológicas de una hipoplasia orbitaria o facial.
- El injerto dermograso proporciona un resultado cosmético adecuado.
- El tamaño de la muestra es pequeño por lo que sería conveniente ampliar el número de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leal-Leal C, Flores-Rojo M, Medina-Sansón A, Cerecedo-Díaz F, Sánchez-Félix S, González-Ramella O, Pérez-Pérez F, Gómez-Martínez R, Quero-Hernández A, Altamirano-Alvarez E, Alejo-González F, Figueroa-Carbajal J, Ellis-Irigoyen A, Tejocote-Romero I, Cervantes-Paz R, Pantoja-Guillén F, Vega-Vega L, Carrete-Ramírez F. *Br J Ophthalmol*. 2004 Aug;88(8):1074-7.
2. William Harbour, MD. Overview of RB Gene Mutations in Patients with Retinoblastoma. *Ophthalmology* 1998;105:1442–1447.
3. Moshfeghi M, MD, Moshfeghi, A MD, T. Finger, Enucleation. *Surv Ophthalmol* 44:277–301, 2000.
4. Kaneko A, Suzuki S. Eye-preservation treatment of retinoblastoma with vitreous seeding. *Jpn J Clin Oncol*. 2003 Dec;33(12):601-7.
5. Yamane T, Kaneko A, Mohri M. The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma. *Int J Clin Oncol*. 2004 Apr;9(2):69-73.
6. Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, Kim JW, Gobin YP. A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma initial results. *Ophthalmology*. 2008 Aug;115(8):1398-404.
7. Shields CL, Shields JA. Retinoblastoma management: advances in enucleation, intravenous chemoreduction, and intra-arterial chemotherapy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010 May;21(3):203-12.
8. Abramson DH. Chemosurgery for retinoblastoma: what we know after 5 years. *Arch Ophthalmol*. 2011 Nov;129(11):1492-4.

9. Abramson DH, Marr BP, Dunkel IJ, Brodie S, Zabor EC, Driscoll SJ, et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in eyes with vitreous and/or subretinal seeding: 2-year results. *Br J Ophthalmol.* 2011 Nov 3.
10. Vajzovic LM, Murray TG, Aziz-Sultan MA, Scheffler AC, Wolfe SQ, Hess D, et al. Supraselective intra-arterial chemotherapy: evaluation of treatment-related complications in advanced retinoblastoma. *Clin Ophthalmol.* 2011;5:171-6.
11. Shields CL, Bianciotto CG, Jabbour P, Ramasubramanian A, Lally SE, Griffin GC, et al. Intra-arterial Chemotherapy for Retinoblastoma: Report No. 1, Control of Retinal Tumors, Subretinal Seeds, and Vitreous Seeds. *Arch Ophthalmol.* 2011 Jun 13.
12. Gobin YP, Dunkel IJ, Marr BP, Brodie SE, Abramson DH. Intra-arterial Chemotherapy for the Management of Retinoblastoma: Four-Year Experience. *Arch Ophthalmol.* 2011 Jun;129(6):732-7.
13. Shields CL, Bianciotto CG, Jabbour P, Griffin GC, Ramasubramanian A, Rosenwasser R, et al. Intra-arterial Chemotherapy for Retinoblastoma: Report No. 2, Treatment Complications. *Arch Ophthalmol.* 2011 Jun 13.
14. Suzuki S, Yamane T, Mohri M, Kaneko A. Selective ophthalmic arterial injection therapy for intraocular retinoblastoma: the long-term prognosis. *Ophthalmology.* 2011 Oct;118(10):2081-7.
15. Chantada GL, Fandino AC, Casak SJ, Mato G, Manzitti J, Schwartzman E. Activity of topotecan in retinoblastoma. *Ophthalmic Genet.* 2004 Mar;25(1):37-43.

16. Laurie NA, Gray JK, Zhang J, Leggas M, Relling M, Egorin M, et al. Topotecan combination chemotherapy in two new rodent models of retinoblastoma. *Clin Cancer Res.* 2005 Oct 15;11(20):7569-78.
17. Chantada GL, Fandino AC, Carcaboso AM, Lagomarsino E, de Davila MT, Guitter MR, et al. A phase I study of periocular topotecan in children with intraocular retinoblastoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 Apr;50(4):1492-6.
18. Chen D, Heher K. Management of the anophthalmic socket in pediatric patients. *Curr Opin Ophthalmol.* 2004 Oct;15(5):449-53.
19. Hintschich CR, Beyer-Machule CK. Dermal fatty tissue transplant as primary and secondary orbital implant. Complications and results. *Ophthalmologie.* 1996 Oct;93(5):617-22.
20. Hintschich C. Dermis-fat graft. Possibilities and limitations. *Ophthalmologie.* 2003 Jul;100(7):518-24.
21. Tarantini A, Hintschich C. Primary dermis-fat grafting in children. *Orbit.* 2008;27(5):363-9.
22. Mitchell KT, Hollsten DA, White WL, O'Hara MA. The autogenous dermis-fat orbital implant in children. *J AAPOS.* 2001 Dec;5(6):367-9.
23. Heher KL, Katowitz JA, Low JE. Unilateral dermis-fat graft implantation in the pediatric orbit. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 1998 Mar; 14 (2) :81-8.

Anexo 1

Hoja de recolección de datos

Paciente 1

Nombre	Guadalupe Flores Palafox		
Expediente	473457		
Fecha de Nacimiento	23/10/10		
Clasificación Retinoblastoma	OI E		
Patrón Hereditario	Esporádico		
Fecha enucleación	13/05/2011	OD	OI X
Radioterapia		SI	NO X
IRM libre de tumor		SI X	NO
Fecha	07/01/2012		
Hipoplasia orbitaria		SI	NO X
Fecha	07/01/2012		
Diferencia en medida ambas orbitarias	0.41 mm		
Hipoplasia facial		SI	NO X
Fecha	08/01/2013		
Movilidad prótesis		SI X	NO
Fecha	08/01/2013		
Agudeza Visual	OD 20/63 Teller		
Refracción	OD +1.50 sph		

I N P
CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACIÓN

Paciente 2

Nombre	Cristobal Antonio Gómez Tovar		
Expediente	471562		
Fecha de Nacimiento	09/11/2009		
Clasificación Retinoblastoma	OD E OI A		
Patrón Hereditario	Esporádico		
Fecha enucleación	08/04/2011	OD X	OI
Radioterapia		SI	NO X
IRM libre de tumor		SI X	NO
Fecha	08/05/2012		
Hipoplasia orbitaria		SI	NO X
Fecha	08/05/2012		
Diferencia en medida ambas orbitarias	0.9 mm		
Hipoplasia facial		SI	NO X
Fecha	08/01/2013		
Movilidad prótesis		SI X	NO
Fecha	08/01/2013		
Agudeza Visual	OI 20/20		
Refracción	OI +0.50=-0.25x145		

Paciente 3

Nombre	María Fernanda García Morales		
Expediente	472163		
Fecha de Nacimiento	13/09/2007		
Clasificación Retinoblastoma	OI E		
Patrón Hereditario	Esporádico		
Fecha enucleación	25/02/2011	OD	OI X
Radioterapia		SI	NO X
IRM libre de tumor		SI X	NO
Fecha	07/02/2012		
Hipoplasia orbitaria		SI	NO X
Fecha	10/01/2013		
Diferencia en medida ambas orbitarias	1.09 mm		
Hipoplasia facial		SI	NO X
Fecha	09/01/2012		
Movilidad prótesis		SI X	NO
Fecha	09/01/2013		
Agudeza Visual	OD 20/40		
Refracción	OD Neutro=-1.50x180		

Paciente 4

Nombre	Yoselin Rosas Flores		
Expediente	471340		
Fecha de Nacimiento	23/07/2009		
Clasificación Retinoblastoma	OD E		
Patrón Hereditario	Esporádico		
Fecha enucleación	27/07/2012	OD X	OI
Radioterapia		SI	NO X
IRM libre de tumor		SI X	NO
Fecha	04/09/2012		
Hipoplasia orbitaria		SI	NO X
Fecha	04/09/2012		
Diferencia en medida ambas orbitarias	0.22 mm		
Hipoplasia facial		SI	NO X
Fecha	09/01/2013		
Movilidad prótesis		SI X	NO
Fecha	09/01/2013		
Agudeza Visual	OI 20/30		
Refracción	OI +0.25 sph		

Paciente 5

Nombre José Alberto Macario Hernández		
Expediente 467945		
Fecha de Nacimiento 17/05/2008		
Clasificación Retinoblastoma OD E OI A		
Patrón Hereditario Esporádico		
Fecha enucleación 16/06/2010	OD X	OI
Radioterapia	SI X	NO
IRM libre de tumor	SI X	NO
Fecha 13/04/2012		
Hipoplasia orbitaria	SI	NO X
Fecha 13/04/2012		
Diferencia en medida ambas orbitarias 0.23 mm		
Hipoplasia facial	SI	NO X
Fecha 14/01/2013		
Movilidad prótesis	SI X	NO
Fecha 14/01/2013		
Agudeza Visual OI 20/30 Teller		
Refracción OI +2.75=-3.50x 165		

Anexo 2

Métodos para evaluar existencia de Hipoplasia Orbitaria y Facial.

Hipoplasia Orbitaria

En Imagen por Resonancia Magnética secuencia Ax3D Fiesta en corte a nivel de papila se midió reborde orbitario tomando en cuenta lámina papirácea y borde de hueso cigomático, posteriormente se comparó la medida de ambas orbitas y se realizó análisis estadístico.

Hipoplasia Facial

Fotográficamente se compararon ambas hemicaras.

Anexo 3

Tablas de Análisis Estadístico

Descriptivos

			Estadístico	Error tip.
enucleado	Media		33,0560	,80874
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	30,8106	
		Límite superior	35,3014	
	Media recortada al 5%		33,1200	
	Mediana		33,7400	
	Varianza		3,270	
	Desv. tip.		1,80839	
	Mínimo		30,24	
	Máximo		34,72	
	Rango		4,48	
	Amplitud intercuartil		3,19	
	Asimetría		-1,135	,913
	Curtosis		,532	2,000
	ojo	Media		33,3700
Intervalo de confianza para la media al 95%		Límite inferior	31,1759	
		Límite superior	35,5641	
Media recortada al 5%			33,3850	
Mediana			33,9600	
Varianza			3,123	
Desv. tip.			1,76710	
Mínimo			31,14	
Máximo			35,33	
Rango			4,19	
Amplitud intercuartil			3,37	
Asimetría			-,373	,913
Curtosis			-2,170	2,000

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas				t	gl	Sig. (bilateral)	
		Media	Desviación tip.	Error tip. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior				Superior
Par 1	enucleado - ojo	-,31400	,66606	,29787	-1,14102	,51302	-1,054	4	,351

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación tip.	Error tip. de la media
Par 1	enucleado	33,0560	5	1,80839	,80874
	ojo	33,3700	5	1,76710	,79027

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	20,000 ^a	16	,220
Razón de verosimilitudes	16,094	16	,446
Asociación lineal por lineal	3,466	1	,063
N de casos válidos	5		

a. 25 casillas (100,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,20.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Planteamiento del problema: Marzo 2012

Ensamblaje del protocolo: Marzo- Abril 2012

Sometimiento a Comité de Investigación: Diciembre 2012

Inicio del proyecto: Abril 2012

Análisis de datos: Diciembre-Enero 2012