

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**



**PERFIL CLÍNICO Y SOCIOECONÓMICO DEL RETINOBLASTOMA EN PAÍSES DE
ALTOS, MEDIANOS Y BAJOS INGRESOS**

MONOGRAFÍA

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

Luis Pedro Herrera Monzón

Jacqueline Paola Gatica Arriola

Médico y Cirujano

Guatemala, octubre de 2021



COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
COTRAG 2021



El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG–, de la **Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, hacen constar que los estudiantes:

1. LUIS PEDRO HERRERA MONZÓN 201500511 3001224380101
2. JACQUELINE PAOLA GATICA ARRIOLA 201315508 2559584390101

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación, en modalidad de monografía titulado:

**PERFIL CLÍNICO Y SOCIOECONÓMICO DEL RETINOBLASTOMA
EN PAÍSES DE ALTOS, MEDIANOS Y BAJOS INGRESOS**

Trabajo asesorado por el Dr. Álvaro Juan Pablo Tovar Gómez y revisado por el Dr. Adrián Esteban Salatino Díaz, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el catorce de octubre de dos mil veintiuno


 Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
 Coordinadora




 Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
 DECANO



Vo.Bo.
Decano

La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la **Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, HACE CONSTAR que los estudiantes:

1. LUIS PEDRO HERRERA MONZÓN 201500511 3001224380101
2. JACQUELINE PAOLA GATICA ARRIOLA 201315508 2559584390101

Presentaron el trabajo de graduación en la modalidad de Monografía, titulado:

**PERFIL CLÍNICO Y SOCIOECONÓMICO DEL RETINOBLASTOMA
EN PAÍSES DE ALTOS, MEDIANOS Y BAJOS INGRESOS**

El cual ha sido revisado y aprobado por el **Dr. Junior Emerson Jovián Ajché Toledo**, profesor de esta Coordinación, al establecer que cumplen con los requisitos solicitados, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el catorce de octubre del año dos mil veintiuno.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”


Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora



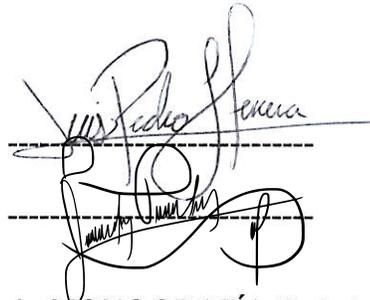


Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Dra. Velásquez:

Le informamos que nosotros:

1. LUIS PEDRO HERRERA MONZÓN
2. JACQUELINE PAOLA GATICA ARRIOLA



Presentamos el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA titulada:

**PERFIL CLÍNICO Y SOCIOECONÓMICO DEL RETINOBLASTOMA
EN PAÍSES DE ALTOS, MEDIANOS Y BAJOS INGRESOS**

Del cual el asesor y revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

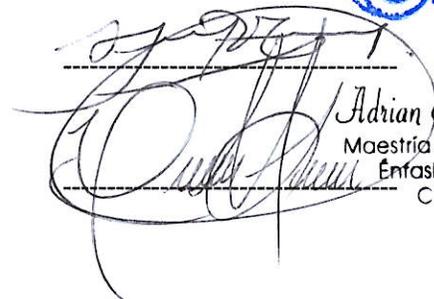
Asesor: Dr. Álvaro Juan Pablo Tovar Gómez

Revisor: Dr. Adrián Esteban Salatino Díaz

Reg. de personal 20160921



Dr. Álvaro Juan Pablo Tovar Gómez
MSc. Oftalmólogo
Col. 19,135



Adrián Esteban Salatino Díaz
Maestría en Salud Pública con
Énfasis en Epidemiología
Colegiado: 19025

DEDICATORIA

- A DIOS** Por la sabiduría, fuerza y valentía que nos ha brindado para culminar la carrera de Médico y Cirujano.
- A NUESTROS PADRES** Por el apoyo incondicional y por ser los pilares más importantes en nuestras vidas. Gracias por ayudarnos a construir nuestros sueños y estar siempre presentes.
- A NUESTRA FAMILIA** Por su apoyo constante, y siempre estar dispuestos para escucharnos y aconsejarnos.
- A NUESTROS AMIGOS** Por su amistad en todo momento, y por escucharnos en los momentos difíciles.
- EN ESPECIAL A** La Universidad de San Carlos de Guatemala por brindarnos la oportunidad de realizar nuestra formación como profesionales.

AGRADECIMIENTOS

A DIOS

Por permitirnos alcanzar este logro tan anhelado en nuestras vidas y por guiarnos a lo largo de este recorrido.

A NUESTRA FAMILIA

Por sus consejos, amor y paciencia. Gracias por ayudarnos a alcanzar nuestros objetivos y enseñarnos el valor de la vida. Son nuestra mayor inspiración.

A NUESTRO REVISOR Y ASESOR

Dr. Esteban Salatino y Dr. Juan Pablo Tovar. Por ser nuestros guías y compartirnos sus conocimientos. Gracias por sus valiosos aportes en la redacción durante el proceso de esta monografía.

A NUESTRO PROFESOR DE COTRAG

Dr. Junior Ajché. Por sus sugerencias y correcciones, hoy pudimos culminar nuestro trabajo de graduación.

A LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

Por ser nuestra casa de estudio durante estos 6 años. Y darnos la dicha de poder ser egresados como Médicos y Cirujanos.

AL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS Y HOSPITAL ROOSEVELT

Por instruirnos, disciplinarnos y prepararnos en nuestra formación médica.

ÍNDICE

| | |
|--|------|
| Prólogo | i |
| Introducción | ii |
| Planteamiento del problema | v |
| Objetivos | viii |
| Métodos y técnicas | ix |
| Capítulo 1. Retinoblastoma generalidades | 1 |
| Capítulo 2. Epidemiología del retinoblastoma en el mundo | 11 |
| Capítulo 3. Perfil clínico y socioeconómico y pronóstico del retinoblastoma en países de altos, medianos y bajos ingresos..... | 19 |
| Capítulo 4. Análisis..... | 30 |
| Conclusiones | 35 |
| Recomendaciones | 37 |
| Referencias bibliográficas | 38 |
| Anexos | 1 |
| Complementarios | 6 |



FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran

PRÓLOGO

Las enfermedades crónicas no transmisibles como el cáncer infantil requieren de un conocimiento básico para su correcta detección temprana y de esta forma mejorar la supervivencia de niños. El retinoblastoma es considerado uno de los tumores infantiles más comunes durante la niñez, que, si no es reconocido en estadios precoces, conlleva un gran número de enucleaciones que causan pérdida completa de la visión; ocasionando un gran impacto social y psicológico en los pacientes y sus familias.

Los autores de esta monografía describen de forma integral, las diferentes manifestaciones clínicas, el perfil socioeconómico y el pronóstico de pacientes con retinoblastoma de acuerdo con el nivel de ingresos por región alrededor del mundo. La brecha identificada en estos aspectos varía considerablemente dependiendo el estrato socioeconómico.

La redacción de la monografía sigue una estructura lógica y ordenada. En primer lugar, se presentan generalidades del retinoblastoma, se describe su definición, etiología, clasificación, manifestaciones, tratamiento y pronóstico, con el objetivo de que el lector conozca las generalidades de esta enfermedad. En el segundo capítulo se profundiza sobre la epidemiología del retinoblastoma y se detallan las diferencias que existen entre una región y otra, lo enriquecedor de este capítulo es que se detalla la epidemiología de cada continente del mundo. El tercer capítulo es el eje central de la investigación, aquí se describe la diferencia de presentación clínica y pronóstico que ocurre en relación con el estatus socioeconómico de cada región. Este capítulo le permite al lector comparar de forma fácil las radicales diferencias que existen entre los países de altos, medianos y bajos ingresos. Finalmente, esta concluye con un enriquecedor análisis de la información recopilada. Este capítulo aporta información nueva con base en todas las fuentes recopiladas y es, en esencia, el aporte de los autores al conocimiento de esta disciplina.

Durante la elaboración de esta investigación documental, se presentaron desafíos con respecto a la escasa información actualizada del retinoblastoma en países latinoamericanos. Sin embargo, mediante esfuerzos en conjunto se logró obtener el material bibliográfico necesario para su realización. Esta monografía sintetiza datos globales del retinoblastoma en un solo documento, por lo que es un pilar para futuras investigaciones.

Dr. Adrián Esteban Salatino MSc.

INTRODUCCIÓN

El retinoblastoma (RB) es el tumor intraocular primario más frecuente en la población pediátrica, el cual se origina de la retina en desarrollo, representando alrededor del 4% de todas las neoplasias durante la niñez, con una incidencia aproximada de un caso por cada 16 000 nacimientos y de 5000 casos nuevos diagnosticados en todo el mundo.^{1,3,4,5} Además, es el único tumor del sistema nervioso central que puede visualizarse sin un equipo especializado, esto permite salvar la vida y la visión de los pacientes cuando es tratado tempranamente, logrando una excelente supervivencia y en muchos casos la curación del cáncer ocular.^{1,5,4,6}

En los países más poblados se observa el mayor número de casos, un ejemplo de esto es China, donde la carga global representa al menos el 43% de todos los casos; Estados Unidos por el contrario, reporta de 250 a 300 casos anuales lo que supone solamente el 5% de pacientes, de los cuales menos del 5% fallecen.^{2,4} Esto se puede explicar debido a que el pronóstico del retinoblastoma ha mejorado trascendentalmente en cuanto al desarrollo de centros especializados con mejor infraestructura y equipo, creación de campañas de concientización, entre otros. Sin embargo, estos avances sólo han sido posibles en países de altos ingresos (HICs por sus siglas en inglés); en países de medianos y bajos ingresos (LMICs por sus siglas en inglés) por su parte, la mortalidad aún es elevada con un promedio del 70% de la carga mundial² por lo que existen muchas disparidades alrededor del mundo en cuanto a las tasas de mortalidad regionales.⁷

Varios aspectos del retinoblastoma varían enormemente de acuerdo con el país de procedencia del paciente, por ejemplo, en países de altos ingresos, el RB es considerado una enfermedad curable donde el objetivo terapéutico se centra en conservar el globo ocular y por consiguiente la visión. En países de medianos y bajos ingresos, el tratamiento se basa en la realización de enucleaciones que provocan una pérdida irreversible de la función visual que conllevan a trastornos psicológicos y sociales durante el desarrollo futuro de niños, en estas regiones el alto número de enucleaciones es debido al diagnóstico tardío y tratamiento en etapas terminales extraoculares.⁸⁻¹¹

La presentación clínica del retinoblastoma y por consiguiente su evolución también difieren considerablemente dependiendo del nivel de ingresos por región. En países de altos ingresos la enfermedad se presenta con leucocoria y estrabismo, en cambio, en países de bajos ingresos como Nepal, la presentación inicial se manifiesta como una proptosis que indica peor pronóstico.¹² Por otra parte, también se ha determinado que en los LMICs la extensión extraocular del RB y la diseminación a órganos distantes es más frecuente en comparación con países de altos ingresos.⁸⁻¹⁰

Múltiples autores a través de numerosos estudios han reconocido que los casos provenientes de países de bajos ingresos, de raza negra o hispana, provenientes de áreas rurales remotas y que no cuentan con seguro médico privado, se asocian con una tasa muy elevada de discapacidad y muerte. Todos estos concuerdan que los pacientes con un bajo nivel socioeconómico tienen menor probabilidad de recibir un tratamiento oportuno y eficaz y experimentan un resultado menos favorable que aquellos con un estrato socioeconómico mayor que cuentan con mejores oportunidades.^{10,13-16}

También existen factores socioeconómicos que afectan el resultado final de pacientes con retinoblastoma, algunos de estos son, la falta de acceso al sistema de salud, las largas distancias recorridas, las creencias y costumbres familiares sobre el retinoblastoma, la pobreza y los factores culturales pueden influir grandemente en cuanto al curso de la enfermedad. Todo esto conlleva a diagnósticos tardíos, estadios avanzados e incurables de la enfermedad y peor supervivencia a largo plazo, se ha identificado que estas son situaciones que están fuertemente asociadas a países de medianos y bajos ingresos.¹⁷

Resulta necesario asociar las variables clínicas, perfil socioeconómico y el nivel de ingreso por región, de diferentes pacientes con este diagnóstico, con el objetivo de reconocer los factores de riesgo de una enfermedad avanzada al momento de diagnóstico. Se deben identificar cuáles son las principales limitantes que los pacientes con retinoblastoma de países de bajos ingresos se enfrentan, causantes de la notable desigualdad en comparación con países de altos ingresos. Es necesario mejorar el pronóstico de estos pacientes, dada la alta asociación con mayores complicaciones que conducen a la muerte.^{10,14}

Con base a lo descrito anteriormente se presenta una monografía de compilación descriptiva, en la cual se empleó una metodología que asegura la utilización de la mejor literatura disponible. Se presentan datos actualizados, no mayores a 5 años de antigüedad, (excepto para Guatemala), provenientes de estudios descriptivos y analíticos en inglés y español. La extensa búsqueda, selección, síntesis y análisis de la información recolectada, se expone con el propósito de responder a la interrogante principal de la investigación, la cual es: ¿Cuál es el perfil clínico y socioeconómico de pacientes pediátricos con retinoblastoma en países de altos, medianos y bajos ingresos en los últimos 5 años?

La estructura de esta monografía consta de cuatro capítulos clave que engloban lo siguiente: en el primer capítulo se expone la definición, la clasificación, la etiología, las manifestaciones clínicas y diagnóstico, y el tratamiento de pacientes con retinoblastoma. En el segundo capítulo, se da a conocer la epidemiología global del retinoblastoma agrupada de acuerdo a los continentes de América, Europa, Asia, África y de Oceanía a Australia. En el tercer capítulo, se exponen detalladamente las manifestaciones clínicas, el perfil socioeconómico y el pronóstico de pacientes con retinoblastoma de acuerdo con el nivel de

ingresos por región, es decir, en países de altos, medianos y bajos ingresos. Finalmente, en el cuarto capítulo se realiza el análisis de toda la información recolectada.

En conclusión, el retinoblastoma es la neoplasia ocular más común en la infancia, su incidencia, pronóstico y mortalidad son mucho peores en países de medianos y bajos ingresos en comparación con los países de altos ingresos. En los países de altos ingresos el tratamiento es más especializado y suelen centrarse más en la conservación del ojo y visión que en la conservación de la vida, en estos las manifestaciones clínicas más comunes son la leucocoria y estrabismo. Sin embargo, en los países de bajos ingresos la proptosis es una manifestación común que se asocia a un pobre pronóstico y enfermedad avanzada, por tanto es necesario crear programas de cribado temprano con el propósito de diagnosticar la enfermedad en estadios más tempranos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Descripción del problema

El retinoblastoma es el tumor intraocular más común de la infancia, ocurre en 1 de cada 20 000 nacimientos, con una mortalidad que ronda entre el 3 al 5% en los países de altos ingresos, pero llega a alcanzar hasta el 70% de mortalidad en los países de bajos y medianos ingresos alrededor del mundo.^{8,9}

En países de altos ingresos, el retinoblastoma es una enfermedad curable, y la atención médica se enfoca en la conservación del globo ocular, más que en la realización de enucleaciones y la consecuente pérdida de la función visual de manera irreversible. En los países de bajos ingresos, donde ocurren más del 80% de los casos de retinoblastoma, el diagnóstico es desfavorable. Se asume que esto último es debido al diagnóstico tardío y al tratamiento ya en etapas terminales. En Guatemala, se ha determinado que el 67% de los casos al momento del diagnóstico se encuentran en estadios avanzados de la enfermedad.⁸⁻

11

Se ha determinado que niños de países de bajos ingresos tienen mayor probabilidad de ser enucleados, una inequidad que ha persistido a lo largo del tiempo. Por otra parte, se ha determinado que, en los países de medianos y bajos ingresos, la extensión extraocular del retinoblastoma y la diseminación a órganos distantes es más frecuente en comparación con los países de mayores ingresos, teniendo los últimos una tasa de supervivencia del 95% ante tales eventos.⁸⁻¹⁰

Existen factores socioeconómicos que retrasan el diagnóstico y provocan estadios avanzados de la enfermedad, como lo son, la falta de acceso al sistema de salud, creencias y costumbres de las familias para la detección de síntomas tempranos, pobreza, y factores culturales, los cuales están fuertemente asociados a las condiciones que sobrellevan los países de medianos y bajos ingresos.¹⁷

El estadio de retinoblastoma alrededor del mundo en países de bajos, medianos y altos ingresos ha sido descrito globalmente de manera limitada. Se estima que alrededor del mundo según la International Retinoblastoma Staging System (IRSS), el estadio I es el más frecuente al momento del diagnóstico. De forma más específica, en Guatemala, se determinó que el 86% de pacientes con retinoblastoma pertenecía al grupo 5 de la clasificación de Reese y Ellsworth (R-E) y según el estudio realizado por Zimmerman, en un 15.1% se identificó el estadio III de la escala de St. Jude Children's Hospital, lo que indica que los pacientes ya consultan en etapas avanzadas de la enfermedad.^{10,11}

Esta información es importante para crear políticas de salud pública a nivel nacional e internacional. Es necesario asociar las variables clínicas y el nivel de ingreso nacional, de

diferentes pacientes con este diagnóstico, con el fin de reconocer los factores de riesgo de una enfermedad en estadio avanzado al momento de diagnóstico.¹⁰

Se deben identificar cuáles son las principales limitantes que los pacientes con retinoblastoma de países de bajos ingresos enfrentan, causantes de la notable desigualdad en comparación con países de altos ingresos. Resulta urgente mejorar el tratamiento y pronóstico de estos pacientes, dada la alta asociación de mayores complicaciones que conducen a la muerte. El retinoblastoma es una enfermedad urgente que debe ser tratada lo antes posible para evitar su extensión a órganos distantes, ya que esto pone en peligro no solo la función visual sino la vida del paciente.^{10,14}

Es importante reconocer que incluso la etnia y un estatus socioeconómico bajo no son asociados con la presentación de una enfermedad más avanzada en aquellos países que cuentan con un sistema de salud integral, igualitario y accesible. Esto nos obliga a luchar por un sistema de salud de la misma calidad en aquellos países de bajos y medianos ingresos.

Delimitación del problema

La presente monografía se realizó en la rama médica de oftalmología y pretende determinar las características tanto clínicas como socioeconómicas de pacientes pediátricos con retinoblastoma, para el efecto se agruparon por países de altos, medianos y bajos ingresos. Al obtener la descripción por región, se compararon las principales diferencias identificadas.

Dentro de las características de la población, estos fueron pacientes con edades comprendidas entre los 0 a 9 años, por ser el rango de edad donde se encuentran el mayor número de casos.¹³

En relación con el ámbito geográfico, el estudio abarcó la temática de forma global, en los continentes de América, Europa, Asia excluyendo el medio oriente y de Oceanía al país australiano. Todo esto fue una selección realizada en base a las fuentes de información encontradas y los filtros metodológicos empleados tras varias exploraciones en los buscadores digitales.

De acuerdo con el ámbito temporal, el estudio abarcó artículos de 5 años de antigüedad, con excepción para Latinoamérica debido a su escasa información por falta de estudio realizados en estos países.

Se ha determinado que en países desarrollados, el objetivo actual es salvaguardar la visión y disminuir el número de enucleaciones, mientras que en países en vías de desarrollo aún se busca disminuir la alta mortalidad. Razón por la cual es de suma importancia realizar estudios que a partir de un enfoque deductivo se pueda posteriormente realizar un enfoque

inductivo con el fin de aplicar estrategias en nuestra población sobre prevención primaria, secundaria y terciaria.

Preguntas de investigación

Pregunta principal

- ¿Cuál es el perfil clínico y socioeconómico de pacientes pediátricos con retinoblastoma en países de altos, medianos y bajos ingresos en los últimos 5 años?

Preguntas complementarias

- ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas del retinoblastoma en países de altos, medianos y bajos ingresos?
- ¿Cuál es el perfil socioeconómico en pacientes diagnosticados con retinoblastoma en países de altos, medianos y bajos ingresos?
- ¿Cuál es el perfil clínico y pronóstico de pacientes con retinoblastoma en países de altos ingresos en comparación con países de medianos y bajos ingresos?

OBJETIVOS

General

Describir el perfil clínico y socioeconómico de pacientes pediátricos con retinoblastoma en los países de altos, medianos y bajos ingresos en los últimos 5 años.

Específicos

- Describir las manifestaciones clínicas del retinoblastoma en países de altos, medianos y bajos ingresos.
- Describir el perfil socioeconómico de los pacientes diagnosticados con retinoblastoma en países de altos, medianos y bajos ingresos.
- Comparar el perfil clínico y pronóstico de pacientes con retinoblastoma entre países de altos, medianos y bajos ingresos.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

Se realizó una monografía de compilación descriptiva, para la cual se emplearon buscadores digitales, tales como Hinari principalmente, PubMed y TESME. Se incluyó información proveniente de campos de la medicina general, pediatría, oncología y oftalmología. Las fuentes de información fueron recolectadas en su mayoría de artículos médicos científicos de sociedades oftalmológicas, departamentos de oftalmología, oncología y pediatría hospitalarios y de institutos de educación e investigación científica superior alrededor del mundo. Por otra parte, los datos fueron extraídos en su minoría de capítulos de libros y tesis. Se utilizó el servicio en línea TESME para la búsqueda de tesis de la Facultad de Ciencias Médicas.

En relación con los Descriptores en Ciencias de la Salud (DECS) y los Encabezados de Materias Médicas, por sus siglas en inglés *Medical Subject Headings* (MeSH), se usaron principalmente los siguientes: retinoblastoma, signs and symptoms, prognosis, socioeconomic factors, cultural factors, developing countries y developed countries, luego a través de un conector lógico “AND” se correlacionaron los términos para especificar las búsquedas, estas se exponen con más detalle en el Anexo 1.

Dentro de los criterios de selección, se incluyeron artículos tanto en inglés como en español, de no más de 5 años de antigüedad, con excepción para Guatemala por la falta de publicaciones recientes. Se utilizaron estudios de casos y controles, estudios de cohorte, revisiones sistemáticas y estudios transversales descriptivos. También se obtuvo información de literatura gris, que incluye tesis de pregrado y postgrado y capítulo de libros de oftalmología, pediatría y patología. Se investigó acerca de las manifestaciones clínicas, el perfil socioeconómico y el pronóstico de pacientes pediátricos con retinoblastoma en países de bajos y medianos ingresos en comparación con países de altos ingresos.

Previo a la búsqueda de información, se identificó a los países según su nivel de ingresos mediante la clasificación establecida por el *World Bank Group* (18), que los distribuye en países de altos ingresos, países de ingresos medios-altos, países de ingresos medios bajos y países de bajos ingresos.

Inicialmente se realizó una extensa búsqueda de información usando los descriptores, conectores lógicos y criterios de selección en las plataformas ya mencionadas. Posteriormente, se obtuvieron alrededor de 4000 publicaciones médicas, las cuales pasaron por un laborioso y cuidadoso proceso de filtrado. En primer lugar, se seleccionaron aquellas fuentes que fueran accesibles en línea “*full text online*”, luego se identificó a los países que tuvieran información completa y precisa acerca de las manifestaciones clínicas, perfil socioeconómico y pronóstico del retinoblastoma, agrupándolos en los continentes de América, Asia, África, Europa y de Oceanía a Australia, excluyendo al

Medio Oriente y al Caribe. También se descartaron aquellos casos de retinoblastoma en adultos y paulatinamente se fue reduciendo el número de resultados.

Luego se valoró la calidad científica de los estudios obtenidos, a través de la evaluación de la credibilidad, mediante un análisis de las credenciales de autores, extracción de las publicaciones puramente académicas y descartando las búsquedas en dominios comerciales. Por último, se evaluó la validez interna de las publicaciones médicas, haciendo la lectura crítica de la metodología de los artículos y corroborando que estos tuvieran un adecuado diseño de investigación, objetivos congruentes con lo que se desea investigar y que a la vez estén acorde con sus resultados, además de que los criterios de selección permitieran incluir apropiadamente a los sujetos de los estudios; simultáneamente se evaluó la validez externa de estos recopilando aquellos que cumplieron con la capacidad de extrapolar sus resultados y se puedan utilizar como referencia en distintas poblaciones alrededor del mundo, y que para este caso en particular, fueron aplicados en esta investigación.

Finalmente se analizó el contenido de los estudios, mediante la elaboración de cuadros informativos y comparativos con la información más importante y relevante. Esto fue un recurso clave para centralizar y sintetizar los datos, con el fin de realizar un análisis de forma integral que permitiera responder a las preguntas y objetivos de la investigación planteados.

Se utilizó como gestor bibliográfico el software Mendeley®, dadas sus características sencillas y modernas, resulta la herramienta ideal en el manejo de grandes cantidades de referencias bibliográficas. El alcance de esta monografía es tipo descriptiva dado que se centró en describir las manifestaciones clínicas del retinoblastoma, así como el perfil socioeconómico de estos individuos. Posteriormente se detallaron las diferencias entre el perfil clínico y pronóstico de pacientes con retinoblastoma en países de altos ingresos en contraste con los de medianos y bajos ingresos.

CAPÍTULO 1. RETINOBLASTOMA GENERALIDADES

SUMARIO

- Definición del retinoblastoma
- Clasificación
- Etiopatogenia
- Manifestaciones clínicas y diagnóstico
- Tratamiento
- Pronóstico

1.1 Definición

El retinoblastoma es una neoplasia de la retina neurosensorial, y es el tumor intraocular más común en la infancia, suponiendo un 3–4% de los cánceres pediátricos, se creía originalmente formado por células gliales, sin embargo, actualmente se sabe que este es un tumor conformado por retinoblastos totipotenciales, aunque algunos autores afirman que es un tumor del linaje de células de conos. Se estima que el retinoblastoma tiene una incidencia de 1 en 14 000 a 20 000 personas y la mayoría de los casos se diagnostican en el continente africano y asiático.¹⁹⁻²²

El tumor suele estar conformado por células basófilas, con abundante cromatina y escaso citoplasma, incluso, algunos manifiestan cierto grado de organización, pudiendo formar rosetas conocidas como “rosetas de Flexner-Wintersteiner”. Estas rosetas suelen presentar un lumen central rodeado por células basófilas, disposición que corresponde a la diferenciación retiniana, presentando incluso una membrana limitante que corresponde a la membrana limitante externa de la retina. Existen otros tipos de rosetas menos comunes, como las de “Homer-Wright”, que se diferencian por no presentar un lumen central, o las “rosetas” que son acumulaciones curvilíneas de conos y bastones.¹⁹⁻²¹

1.2 Clasificación

El retinoblastoma se puede clasificar de distintas maneras, de acuerdo con su:

- Etiología: Hereditario o somático (no hereditario).²¹
- Lateralidad: Unilateral, bilateral o trilateral (presencia de pinealoblastoma).²¹
- Extensión: Intraocular o extraocular.²³
- Riesgo: Con presencia de factores de riesgo o sin factores de riesgo.²¹

Existen múltiples escalas de estadiaje del retinoblastoma que han aparecido a lo largo del tiempo en función de su utilidad, la primera escala en crearse fue la Escala de Reese y Ellsworth (R-E), que se introdujo en los años 60, previo al uso de oftalmoscopia indirecta; de gran utilidad en su época para predecir la supervivencia de la visión y la posibilidad de

mantener el globo ocular luego del tratamiento con radioterapia. Sin embargo, años después se documentaron los múltiples efectos secundarios que produce el tratamiento con radioterapia y el mejor pronóstico que se obtiene con otros tratamientos, por lo que esta escala perdió utilidad.^{23,24}

En los años 90 el tratamiento más utilizado comienza a ser la quimioterapia, y se vuelve necesaria la creación de una nueva escala dado que la clasificación de R-E no logra predecir la respuesta al tratamiento porque el tamaño del tumor, la localización y la focalización no son factores limitantes en el tratamiento con quimioterapia. Como consecuencia de esto se crea la Clasificación de Retinoblastoma Intraocular Internacional para la clasificación y pronóstico de los pacientes con retinoblastoma intraocular, donde se toman en cuenta factores como la presencia de siembras subretinianas o en el vítreo. Existen dos versiones de esta escala, la versión de Filadelfia y la del Hospital de Niños de Los Ángeles (CHLA por sus siglas en inglés), ambas con grandes semejanzas, pero con diferencias significativas.^{23,24}

Existe otra escala que ha reemplazado por completo a la clásica Escala de Resse y Ellsworth, esta se denomina Clasificación de Retinoblastoma Intraocular, la cual fue desarrollada por Shields et al. que difiere de la clasificación anterior en la definición de los estadios D y E. Por otra parte, para la escala del retinoblastoma extraocular, la más utilizada es el Sistema de Estadaje de Retinoblastoma Internacional creada en 2006, que evalúa la infiltración a la órbita y al nervio óptico y metástasis.^{23,24} Estas se exponen con más detalle en el Anexo 4 y 5.

El *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) publicó una clasificación TNM para el retinoblastoma, esta evalúa el tumor primario (T), la presencia de células neoplásicas en nódulos linfáticos (N) y la presencia de metástasis (M). Además, desde la octava edición esta clasificación incluye la heredabilidad como un factor pronóstico. Esta es la única clasificación que estadifica el retinoblastoma intra y extraocular en un mismo sistema de clasificación.^{23,24}

El tratamiento para el retinoblastoma está avanzando rápidamente con la introducción del tratamiento intraarterial en la arteria oftálmica o la inyección intravítrea dependiendo de la morfología de las siembras intravítreas. Sin embargo, la mayoría de las escalas no unifican el retinoblastoma intra y extraocular, teniendo que alternar entre clasificaciones diferentes y además las escalas actuales tienen la limitación de no especificar si el tumor es naive o recidivante, siendo esta una característica de suma importancia para modificar el tratamiento. Esto hace necesario la creación de una nueva clasificación que tome en cuenta estos factores y funcione como un *gold standard* de referencia para unificar la clasificación globalmente.²¹⁻

24

1.3 Etiopatogenia

El origen del retinoblastoma se ha asociado a causas genéticas, producidas por mutaciones en el gen supresor de tumores del Retinoblastoma 1 (RB1) de las células de la retina, más específicamente en la capa nuclear interna.¹⁹ Existen dos formas de presentación, el tipo hereditario que ocurre en el 25–35% de los casos y el no hereditario o esporádico en el 65–75%. El retinoblastoma hereditario se considera una enfermedad autosómica dominante en la cual el gen afectado se encuentra en el cromosoma 13 en la región q14.2, estos en su gran mayoría son tumores de inicio precoz, bilaterales y multifocales. Por otra parte, en el RB esporádico ambos alelos se inactivan somáticamente en la retina y a diferencia del tipo hereditario, son tumores unifocales y unilaterales.^{19,21,25,26}

El gen RB1, llamado también el guardián del genoma, es de suma importancia ya que codifica la fosfoproteína nuclear (pRb) la cual se encarga de la regulación del ciclo celular. También se ha asociado a la regulación de factores epigenéticos significativos como la metilación del ADN, transformación de histonas, control del microARN, entre otros, por lo que la inactivación de este provoca una desregulación epigenética que conlleva al desarrollo del retinoblastoma.¹⁹

Para que se desarrolle el tumor, debe existir una mutación en ambos alelos del gen RB1 por lo que se ha postulado la teoría del “doble golpe” por Alfred Knudson, en la que deben de llevarse a cabo dos acontecimientos genéticos importantes. En primer lugar, en el caso del retinoblastoma bilateral, el paciente hereda una mutación en un cromosoma de los dos necesarios para que se desarrolle la enfermedad, es decir, esto lo predispone a una susceptibilidad del 50% de padecerla. En segundo lugar, además de la mutación inicial heredada, se necesita otro cromosoma mutado, el cual se produce durante el desarrollo de las células de la retina, En los casos unilaterales se requieren dos mutaciones sucesivas en la misma célula.¹⁹ Los niños provenientes de familias con antecedentes de retinoblastoma deben de someterse a pruebas genéticas para identificar si poseen la mutación familiar del RB1, lamentablemente, estas pruebas son costosas y solamente están disponibles en centros especializados.²⁷

La pérdida de la función del gen RB1 marca el inicio para el desarrollo del retinoblastoma, el cual es un proceso complejo que necesita eventos genéticos y epigenéticos para su completa formación, esto explica la relativa infrecuencia de su aparición. Las mutaciones identificadas comprenden deleciones, duplicaciones, inserciones, inversiones y mutaciones puntuales en el gen RB1. Las alteraciones epigenéticas comprenden hipermetilación de promotores del RB1 y genes en el dominio de asociación RAS por mencionar algunos. La magnitud de las mutaciones está relacionada con la agresividad del tumor y el pronóstico del mismo.^{19,21,22}

1.4 Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Las manifestaciones clínicas del retinoblastoma varían ampliamente dependiendo del estadio de la enfermedad, así como de factores que modifican la presentación clínica como el patrón de crecimiento del tumor, la vascularización, la presencia de siembras vítreas o retinianas, desprendimiento de retina o hemorragias. Por mucho la manifestación clínica más común es la **Leucocoria**, referida en el 55–60% de los pacientes en la literatura. La leucocoria, o “signo de pupila blanca”, no es característica de una enfermedad específica, es producida por el reflejo de la luz en la superficie blanca del tumor. La leucocoria se asocia a un pobre pronóstico del globo ocular, se ha asociado en algunos estudios a un estadio V según la categoría de Reese-Ellsworth, sin embargo, los pacientes presentan un buen rango de supervivencia. Es importante enfatizar que, aun siendo el signo más común, éste no es un estadio inicial de la enfermedad, en realidad representa una manifestación tardía de la historia natural y este es cada vez identificado con más frecuencia de forma incidental por la familia, al tomar fotografías con flash, de hecho, en países de altos ingresos esta es la principal causa de consulta a un oftalmólogo.^{21,12,28,29}

Existen muchas otras causas de leucocoria en pacientes pediátricos, siendo quizás la más importante la catarata infantil, estas suelen presentarse con leucocoria y disminución de la agudeza visual y se detectan con la evaluación del reflejo pupilar. La mayoría de los casos son de origen idiopático, otras se asocian a mutaciones genéticas autosómicas dominantes, enfermedades metabólicas, trauma o infecciones intrauterinas. Otras causas comunes de leucocoria son la retinopatía de la prematuridad cicatricial, la retinopatía exudativa, el coloboma, granulomatosis larval (toxoplasmosis) y vítreo primario hiperplásico persistente. Entre otras menos comunes figuran las cicatrices coriorretinales atróficas, endoftalmitis, gliomeuroma, hemangioma, hamartoma, oftalmopatía leucémica, entre otras.²⁸

La segunda manifestación más común en países de altos ingresos es el **estrabismo**, pudiendo presentarse entre el 20–26% de los pacientes, según la literatura. El estrabismo es producido por una mala alineación de los ejes visuales entre ambos ojos, de tal manera que no ven simultáneamente el mismo objeto puede ser constante o intermitente, en todas las posiciones de la mirada o solo algunas, congénito o adquirido, vertical u horizontal y este se ha asociado en todos los casos con afectación de la mácula, ya sea por desprendimiento retiniano o por una afectación directa por el tumor.^{12,28,29}

Aunque estos dos son descritos usualmente como los signos clínicos más comunes, esto no es del todo verdadero, especialmente en los países de bajos y medianos ingresos, donde la presentación clínica varía ampliamente dependiendo del acceso a los servicios de salud, el diagnóstico temprano, el conocimiento de médicos locales, la comprensión de la severidad de la enfermedad, entre otros factores. Por ejemplo, en la India, país de Asia, los

principales signos de presentación son leucocoria, en un 83%, y proptosis en un 17% de los individuos; 78% de los tumores intraoculares pertenecen al grupo D avanzado o E, es importante aclarar que la proptosis es un signo de muy mal pronóstico, que se suele asociar a metástasis a sistema nervioso central y baja sobrevida. Por otro lado, en Reino Unido, país de Europa, los signos más comunes son leucocoria y estrabismo; se considera el retinoblastoma como la neoplasia infantil con mayor sobrevida, con 99% de los individuos curados a largo plazo.^{12,29,30} Los factores que se asocian a una presentación clínica más avanzada y a un peor pronóstico serán discutidos en profundidad en los siguientes capítulos.

El diagnóstico de retinoblastoma suele realizarse basado en los hallazgos observados en la oftalmoscopia indirecta y también a través de la toma de biopsia, la cual suele ser el primer procedimiento realizado para establecer el diagnóstico en la mayoría de las neoplasias, en el retinoblastoma tal procedimiento está contraindicado por el riesgo de realizar metástasis iatrógena. Se debe realizar una oftalmoscopia con midriasis farmacológica, bajo anestesia general y con el uso de un indentador escleral. El tumor suele visualizarse como una masa blanca o cremosa derivada de la superficie retiniana, desprendimiento retiniano asociado a líquido subretiniano y en ocasiones se observan siembras vítreas o retinianas, que no son más que tumores satélites. Luego el diagnóstico del retinoblastoma se puede confirmar mediante la realización de un ultrasonido tipo B, este identifica calcificaciones intraoculares, las cuales se presentan en el 95% de los tumores; es un método económico, no invasivo y rápido, pero se necesita experiencia del operador y cooperación de los niños. Es posible realizar una tomografía computarizada siendo el método más sensible a las calcificaciones intraoculares, sin embargo, no se recomienda en la mayoría de los casos por el riesgo de neoplasias secundarias por la exposición a la radiación. Muchas veces se realizan resonancias magnéticas, las cuales no exponen a radiación y permiten descartar un pinealoblastoma, tumor selar que se puede presentar asociado al retinoblastoma. Existen otras técnicas que aún se encuentran en estudio para el diagnóstico de enfermedad diseminada, como lo son el Marcador de Transcripción CRX, marcador que puede estar elevado en el LCR al haber diseminación al SNC.^{12,28,29}

Es importante descartar los diagnósticos diferenciales más comunes, entre los que resaltan:

- Enfermedad de Coats (más común)
- Vítreo hiperplásico primario
- Toxocariasis ocular

Estas enfermedades suelen ser las más comúnmente confundidas por presentar hallazgos clínicos y radiológicos semejantes. Sin embargo, existen otras patologías que se pueden presentar de forma similar como lo son la catarata congénita, retinopatía del prematuro, vitreorretinopatía exudativa familiar, enfermedad de Norrie, incontinentia pigmenti,

displasia retiniana y meduloepitelioma. De cualquier manera, la leucocoria en un paciente pediátrico siempre es considerado un signo de alarma y es considerado un retinoblastoma hasta demostrar lo contrario.^{21,12,28}

1.5 Tratamiento

El tratamiento del retinoblastoma requiere un equipo multidisciplinario conformado por pediatras, oncólogos, oftalmólogos, radiólogos intervencionistas y genetistas. El objetivo del tratamiento es en primera instancia salvaguardar la vida del paciente disminuyendo el riesgo de metástasis a órganos distantes. También las metas están dirigidas a reducir la morbilidad y mortalidad, luego preservar la integridad del globo ocular y conservar la función visual.^{29,31}

El tratamiento debe ser individualizado y depende de varios factores, principalmente si se trata de una enfermedad de localización intraocular o ya con metástasis extraocular. Otros factores son, el estadiaje según la clasificación internacional de retinoblastoma (ICRB), el resultado de las pruebas de la línea germinal, el estado psicosocial familiar y los recursos de cada sistema de salud. Las diferentes modalidades de tratamiento se describen a continuación.³²

1.5.1 Quimioterapia intravenosa

La quimioterapia intravenosa (IVC) es uno de los mayores avances en el manejo del retinoblastoma desde su introducción en el año 1990, ya que su objetivo es disminuir el número de enucleaciones y el uso de radioterapia de haz externo. El régimen de tratamiento puede variar desde 6 meses hasta 9 meses, el más usado es el régimen de 6 ciclos de tratamiento intravenoso con el uso de vincristina, etopósida y carboplatina (VEC).³³ Alrededor del mundo el uso de VEC para quimiorreducción, más el uso de terapia focal se ha considerado el tratamiento de primera línea.³⁴

En un estudio realizado por Wilson et al, en 249 ojos, se determinó que en base a la ICRB el porcentaje de pacientes con retinoblastoma en los cuales se logró conservar el globo ocular varió de acuerdo con el grupo al que pertenece, el grupo A conservó un 100%, el grupo B un 93%, el grupo C un 90% el grupo D un 47% y por último el grupo E con un 25%. Dentro de las ventajas adicionales de la IVC, se encuentra que previene la aparición a largo plazo de segundos cánceres, metástasis o la aparición del pineoblastoma.^{32,33}

Las indicaciones para el uso de quimioterapia intravenosa son:

- La quimiorreducción para el retinoblastoma primario intraocular
- En la administración de quimioterapia adyuvante para hallazgos histopatológicos de alto riesgo
- En el tratamiento de retinoblastoma metastásico

- En el retinoblastoma recurrente o refractario
- Retinoblastoma bilateral. ^{29,32}

1.5.2 Quimioterapia intrarterial

La quimioterapia intraarterial (IAC) creada en Japón, juega un papel esencial en el manejo conservador del retinoblastoma unilateral ya que deposita quimioterapia directamente dentro de la arteria oftálmica. Es un procedimiento costoso y está disponible en centros con alta tecnología y profesionales capacitados, principalmente en países desarrollados. Esta generalmente consiste en la aplicación de una, dos o tres drogas, dependiendo de la severidad del cáncer intraocular, dosificadas una vez al mes hasta por tres sesiones. ^{29,32}

Posee la ventaja que a diferencia de la IVC la IAC, tiene menores efectos sistémicos adversos al ser una terapia 10 veces más localizada en el globo ocular y es considerada eficaz y sumamente segura. En un estudio realizado por Tuncer et al, con la administración en promedio de tres sesiones de IAC, se identificó que la completa regresión del tumor se alcanzó en 23 de 24 pacientes con retinoblastoma, de ellos solamente un paciente requirió enucleación por regresión parcial del tumor. ³⁵

1.5.3 Quimioterapia intravítrea

La quimioterapia intravítrea (IvitC) es un tratamiento de segunda línea usado en casos de siembra del retinoblastoma al espacio vítreo. Debido a que la IVC tiene pobre penetración en la cavidad vítreo, la IvitC se utiliza en casos de rescate en recurrencias o siembra vítreo refractaria, por lo general es administrada simultáneamente con quimioterapia intravenosa o IAC. ^{32,35}

Existen contraindicaciones que limitan el uso de esta, como la invasión al segmento anterior y cuerpo ciliar, siembra vítreo que abarca todos los cuadrantes y desprendimiento total de retina. Los medicamentos que se administran con mayor frecuencia son topotecán y melfalán que pueden ser usados como monoterapia o en combinación, en dosis de 20–30ug, los cuales suelen administrarse cada 7 o 14 días mostrando una significativa respuesta con este régimen. ^{32,35}

1.5.4 Terapia focal

La terapia focal es usada como terapia ablativa local en tumores pequeños clasificados en el grupo A de la ICRB, administrados en combinación con la IVC o IAC, también se ha determinado que puede utilizarse en pacientes quienes han recibido quimiorreducción del grupo B-D. Dentro de esta categoría se puede mencionar la crioterapia, la cual está indicada en el tratamiento de tumores con semillas subretinales o preretinales menores de 4 mm. ^{29,32}

Por otra parte, la termoterapia transpupilar consiste en la aplicación de láser diodo en múltiples áreas del tumor por medio de oftalmoscopia indirecta, con el objetivo de formar una

cicatriz plana en el tumor o para lograr su completa calcificación. Esta modalidad de tratamiento ha venido a reemplazar a la fotocoagulación con láser ya que es una terapia más moderna y efectiva, sus indicaciones son tumores menores de 3 mm de diámetro y 2 mm de grosor, en combinación con el uso de quimioterapia como tratamiento primario.³²

1.5.5 Radioterapia

La radioterapia en el tratamiento del retinoblastoma ha sido ampliamente usada a través de los años, pero su uso ha disminuido por sus efectos adversos marcados como lo son la aparición de segundos tumores, cataratas, hemorragias vítreas, entre otros, especialmente en pacientes con historia de retinoblastoma hereditario. En la mayoría de los casos se utiliza en pacientes que ya han recibido tratamientos de primera línea, pero han fracasado a pesar de los esfuerzos terapéuticos. Se describen dos formas: la radioterapia de haz externo (EBRT) y la radioterapia con placa.^{36,32}

La EBRT se utiliza con más frecuencia en tumores con extensión extraocular, tumores quimioresistentes, recurrencia orbitaria y en casos de márgenes positivos en el nervio óptico tras la enucleación. La radioterapia con placa también llamada braquiterapia, consiste en la colocación de una placa de metal en la pared externa del ojo, de forma que las semillas en su estructura liberen radiación y eliminen las células cancerígenas.^{35,32}

La radioterapia con placa está indicada en el tratamiento de tumores de mediano tamaño, asimismo en tumores localizados anterior al ecuador del globo ocular hasta la ora serrata y recurrencias de tumores residuales después de la aplicación de quimioterapia o fracaso de la EBRT. Vale la pena mencionar que los isótopos más frecuentemente usados son el yodo y el rutenio y a diferencia de la EBRT, las segundas malignidades no están asociadas con esta terapia.^{35,32}

1.5.6 Eucleación

Es un procedimiento quirúrgico que tiene como fin extirpar el globo ocular en su totalidad, usualmente está reservado para pacientes con retinoblastoma en etapas avanzadas, tumores clasificados en el grupo E, ojos con extensión extraocular e invasión al nervio óptico o coroides. También cuando el tratamiento primario ha fallado y el retinoblastoma es recurrente. Un estudio histopatológico debe realizarse después de cada enucleación, para identificar invasión de la coroides, nervio óptico o de la cámara anterior.^{31-33,35}

A pesar de las altas tasas de curación como terapia primaria, la enucleación conlleva consecuencias estéticas, visuales, sociales y psicológicas devastadoras en el paciente pediátrico, asociado a esto, mayor ansiedad e ira. Por ello, para mejorar la apariencia estética y preservar el crecimiento óseo subsiguiente, después de la sexta semana desde la intervención quirúrgica, está recomendado iniciar con la rehabilitación estética por medio de la colocación de una prótesis ocular.^{32,33,36}

1.6 Pronóstico

El pronóstico es el aspecto que más varía entre paciente y paciente, especialmente cuando se hace una comparación entre individuos de países con diferente nivel socioeconómico. Existen muchos factores que influyen en el pronóstico de los individuos con retinoblastoma; se han identificado estos como los más importantes:

- Edad al momento de presentación
- Retraso en el diagnóstico
- Estadio de la enfermedad
- Presencia de factores de riesgo clínicos o histopatológicos
- Alteraciones genéticas/enfermedad hereditaria
- Otras comorbilidades
- Estatus socioeconómico del individuo y del país
- Los métodos de tratamiento disponibles

Por mucho el factor con mayor asociación al pronóstico es el estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico; no es ninguna sorpresa que los individuos con los estadios más avanzados, con presencia de metástasis o extensión tumoral masiva sean los que tienen un pronóstico más pobre. En el caso de los individuos con enfermedad hereditaria, el pronóstico a corto plazo es condicionado por el estadio de la enfermedad y su diseminación, sin embargo, el pronóstico a largo plazo depende del apareamiento de nuevas neoplasias, siendo las más comunes las derivadas de tejido óseo o muscular, estas son la principal causa de muerte en estos individuos. Este no es el caso de los individuos con retinoblastoma de origen somático, quienes tienen mejor sobrevida y no poseen mayor riesgo de desarrollar neoplasias secundarias al compararlos con la población sana. En cuanto al régimen de tratamiento utilizado se ha identificado que el uso de radioterapia se asocia a una menor sobrevida en pacientes con retinoblastoma hereditario, debido a la aparición de neoplasias secundarias, sin embargo, el riesgo de cáncer de mama aumenta en individuos con retinoblastoma de cualquier origen. ^{12,37}

Los factores socioeconómicos, el nivel de cultura y desarrollo del individuo y del país juegan un papel fundamental en el pronóstico de los pacientes con retinoblastoma. El diagnóstico temprano requiere un buen acceso a los servicios de salud, la presencia de educación formal en la madre y los recursos para la movilización hacia los centros de atención en salud. Una causa común de un pobre pronóstico en los países de bajos y medianos ingresos es el rechazo al tratamiento, se ha documentado que este último, aunque sea solo temporal, limita enormemente la sobrevida del individuo. El abandono del tratamiento también

es común en estos países y muchas veces es debido a los altos costos de traslado, el alquiler de servicios de habitación, el poco entendimiento del problema o por razones culturales o religiosas. Factores como una alta densidad de médicos en la población o altos índices de desarrollo humano se asocian inequívocamente con un aumento de la supervivencia y disminución de la presentación de metástasis. En contraste, altas tasas de mortalidad materna y una baja inversión per-cápita en salud se asocian al rechazo del tratamiento por el paciente. Sin duda los países con alto ingreso económico tienen mayor acceso a los tratamientos más modernos y efectivos, por tanto, esto también modifica el pronóstico de estos individuos.^{12,37}

Existen factores de riesgo clínico e histopatológicos que indican una enfermedad más avanzada y por tanto se asocian a un pronóstico más pobre, entre los primeros están la presencia de hifema, una edad mayor al momento del diagnóstico, pseudohipopion, celulitis orbitaria, un estafiloma, presión intraocular elevada, buftalmos y el retraso de la enucleación luego del diagnóstico. Los factores de riesgo histopatológicos descritos son una extensión extrarretiniana, extensión al nervio óptico, una extensión uveal masiva o neovascularización del iris. Además de esto, los pacientes sobrevivientes de retinoblastoma tienen que lidiar también con consecuencias psicológicas/sociales. Entre estos pacientes existe una alta carga de enfermedad mental producida por ansiedad y angustia por su aspecto físico, problemas derivados de la ceguera, el temor a recaídas o aparición de tumores secundarios y la muerte. Los pacientes con enfermedad hereditaria suelen ser los más afectados de esta manera, estos suelen vivir con la ansiedad de poder transmitir la enfermedad a sus hijos, por tanto, suelen vivir una vida solitaria y sin hijos, y aquellos que se casan tienen mayores tasas de divorcio.

21,12

CAPÍTULO 2. EPIDEMIOLOGÍA DEL RETINOBLASTOMA EN EL MUNDO

SUMARIO

- Epidemiología del RB en Asia
- Epidemiología del RB en África
- Epidemiología del RB en América
- Epidemiología del RB en Europa
- Epidemiología del RB en Oceanía

El retinoblastoma es el tumor intraocular más frecuente en la población pediátrica que afecta más comúnmente a las poblaciones de escasos recursos³⁸ y se asocia al 2% de los cánceres infantiles y al 90% de la totalidad de los tumores oculares según lo reportado para el 2020.³⁴ Globalmente, la tasa de incidencia es de aproximadamente 40 y 60 casos por millón de nacidos vivos, lo que corresponde a 1 por cada 16 000–24 000 de nacimientos alrededor del mundo durante 1998 a 2011.³⁹ También, se ha reportado que el retinoblastoma es más común en países tropicales que en el resto del mundo.⁴⁰

La epidemiología del retinoblastoma varía dependiendo del país de origen del paciente, dado que existen diferencias sustanciales en cuanto países desarrollados en comparación con países en vías de desarrollo, lamentablemente se cree que el 80% del total de pacientes diagnosticados en el mundo, pertenecen a regiones pobres y de los 8000 casos mundiales, 3000 de ellos fallecerán por extensión del cáncer.²⁹ Las tasas de supervivencia varían considerablemente dependiendo la ubicación, en países de altos ingresos como Estados Unidos (USA), Gran Bretaña, y Singapur, el éxito de las terapias empleadas alcanzan el 83-97% de supervivencia en el 2015. Por su parte, en países como África, India y Centroamérica este dato oscila alrededor de 20–48%.^{39,29} A continuación se detalla la epidemiología del retinoblastoma distribuida por continentes.

2.1 Asia

En el continente asiático la incidencia de retinoblastoma varía dependiendo del área de procedencia, por ejemplo, en India, se reporta la mayor cantidad de casos de retinoblastoma en el mundo, con un número de 1 486 casos de los 8 099 reportados globalmente por año en el 2014.⁴¹ Lo que representa el 18.3% de pacientes alrededor del mundo. En Mumbai, una de las ciudades más ricas en la costa oeste de la India, la incidencia es de 4.2 casos por millón en hombres y de 3.3 casos por millón en mujeres según lo reportado en el 2012.³⁸

En el norte de India, en el estudio de Gitika et al, la gran mayoría de niños atendidos por retinoblastoma en el hospital público pertenecen a un estrato socioeconómico bajo, el 45%

presentaron enfermedad extraocular durante el 2013 al 2016, lo que representa un estadio ya avanzado y mortal. La edad al momento del diagnóstico fue una media de 51.7 meses, la cual está muy por encima en comparación con otras regiones de India y de otros países.⁴² La incidencia fue mayor en niños que en niñas, esto debido a que la atención en zonas rurales se enfoca más en la salud de los niños que de las niñas.^{42,43} Por otra parte, en pacientes con cáncer bilateral, la edad de presentación fue mucho menor debido a que la sintomatología se presentó en ambos ojos.⁴²

India es un país densamente poblado con una cantidad de niños menores de 5 años sumamente elevada, por lo que se espera un elevado número de casos de retinoblastoma anualmente. En el estudio de Chawla et al publicado en el 2016 en India, un tercio de los pacientes ya presentaba afectación bilateral y la mediana de edad al diagnóstico fue de 29 meses, la cual es comparable con Irán y Malasia con 28.5 meses, y 24.2 meses respectivamente. Además, se observó una diseminación extraocular en el 28% de los pacientes y la tasa de supervivencia acumulada a los 5 años fue del 65%, dato que es similar a la observada en otros países asiáticos.³⁰

Por otra parte, Taiwán tiene una incidencia de un caso por cada 21 691 nacimientos durante los años 1979 al 2003. En tal país, el 70% de los casos fueron diagnosticados antes de los 2 años y solamente una minoría del 4% se identificaron después de los 5 años. Tal como en algunas regiones del continente asiático, existe un mayor número de casos masculinos en lugar de femeninos, al igual que en India, esta desigualdad está asociada a aspectos culturales, donde los hombres son beneficiados con mejores oportunidades, las cuales pudiesen incluir una privilegiada atención en salud.³⁹

En el hospital del sureste de China, la gran mayoría de pacientes atendidos acuden en etapas clínicas ya avanzadas, la relación hombre/mujer es de 1.3:1, y la presentación más frecuente es en forma unilateral. Como se observó entre el 2006 al 2015, una gran cantidad de pacientes pertenecen principalmente al área rural del país y solamente un 25% a zonas urbanas. Asimismo, el promedio de edad al diagnóstico como en otras regiones asiáticas es de 25 meses y las causas de mortalidad se deben principalmente a metástasis del tumor primario.⁴⁴

En Indonesia, en el sudeste asiático, de acuerdo con el estudio del Rahman et al publicado en el 2019, los pacientes al momento de consultar tienen un promedio de edad entre 36 a 48 meses, lo que representa al menos el 43.2% de casos, se observó que esto provoca un retraso en el diagnóstico y un peor pronóstico. Por otra parte, al igual que otros países asiáticos, el número de niños fue mayor con un 56.73% de los casos y en el sexo femenino un 43.26%.¹⁷

Cabe mencionar que en otros países asiáticos como, por ejemplo Corea, la incidencia es menor según lo publicado en 2016, con 1 caso por cada 16 938 nacimientos y en Japón, la incidencia es de 1 caso por cada 19 789 nacimientos.³⁹ El *Thai Pediatric Oncology Group*, ubicó al retinoblastoma como el séptimo cáncer más frecuente en esta región, con una incidencia de 3.1 por millón de habitantes durante 2003–2005.⁴³ De forma general, la tasa de supervivencia del retinoblastoma en Asia oscila alrededor del 60%, muy por debajo de los países desarrollados.⁴⁵

2.2 África

Es importante mencionar que el continente africano posee las tasas más altas de mortalidad, retraso en el diagnóstico y complicaciones extraoculares, todo debido a un sistema de salud ineficiente y a la falta de recursos en esta región. En la República de Mali, localizado en el África Occidental, durante el 2011 al 2015, el retinoblastoma fue el tumor ocular más frecuente en niños y el segundo tipo de cáncer más frecuentemente tratado con una prevalencia del 19.8%, en comparación con países desarrollados, este solo representa un 3%. Se ha propuesto que la alta prevalencia de casos en África Subsahariana puede ser debido a factores ambientales aún no estudiados hasta el momento o al subdiagnóstico de otras patologías oncológicas.⁴⁵

Según el estudio realizado por Traoré et al en el año 2018, la edad más frecuente al momento del diagnóstico fue 36 meses, misma reportada en Ghana y una de las más altas alrededor del mundo, pese a que Kenia reporta una media de 37.5 meses.^{17,30,45} La tasa de supervivencia encontrada entre el 2011 al 2015 fue de tan solo el 48% a los cuatro años, dentro de otras características del estudio, se reportó que la acumulación anual de pacientes fue de al menos 22 por año.⁴⁵

En relación con el estado nutricional, entre 2011 al 2015, un 60% de los pacientes africanos con retinoblastoma presentó un buen estado nutricional pero el 30% acudió con desnutrición moderada lo que implica un peor desenlace de la enfermedad. Uno de los problemas identificados de importancia, es que en el 90% de los casos, los pacientes poseen un nivel socioeconómico muy bajo, lo que les imposibilita adquirir un seguro de vida y por consiguiente depender del desprovisto sistema público en salud. Más de la mitad de los pacientes pertenecen a áreas rurales de escasos recursos, lo que los condiciona a un peor pronóstico. Además, en Mali, solo existe un centro de radioterapia y debido a la gran cantidad de pacientes, el tiempo de espera suele ser muy largo, lo que conlleva a un aumento en la mortalidad de estos pacientes.⁴⁵

Según datos de Uganda que fueron recolectados a través del estudio realizado por Keith et al, durante el 2006 al 2011, al menos la mitad de los pacientes al momento de diagnóstico presentaron una enfermedad extraocular, el 26% de tumores tuvieron una

presentación bilateral y la mediana al momento del diagnóstico fueron de 33 meses, dato muy similar al encontrado en la República de Mali, igualmente se identificaron que existen familias con más de un niño con retinoblastoma.⁴⁰

De los 282 niños en el estudio, 139 fallecieron antes de la implementación de quimioterapia en el país en el 2009; en este lapso de tiempo, la enucleación era la única terapia disponible para la mayoría de los pacientes y solo un pequeño porcentaje tenían acceso a la radioterapia. La falta de herramientas para un tratamiento adecuado, la consulta tardía y el retraso para recibir atención médica conllevan a una significativa tasa de mortalidad.⁴⁰

2.3 América

2.3.1 Norteamérica

La epidemiología del retinoblastoma en Estados Unidos se presenta de manera muy diferente al resto de países de bajos-medios ingresos, al ser un país de altos ingresos, algunos autores mencionan que la incidencia de retinoblastoma en Estados Unidos es de 1 caso por cada 18 000 a 24 000 nacimientos. Fernandes AG realizó un estudio descriptivo de la incidencia del retinoblastoma en Estados Unidos durante 40 años, periodo comprendido entre 1973 al 2012, y presentó los resultados en el 2018 en el Diario de Oftalmología Pediátrica y Estrabismo, donde se describe una incidencia anual promedio de 12.14 casos por millón de niños menores de 4 años, y una incidencia de 0.49 casos por millón de niños entre las edades de 5 a 9 años. El estudio tenía también como objetivo describir la tasa de supervivencia en 5 años, y se encontró que el 97.6%, 92.7%, 91.1%, y 96.4% de los niños diagnosticados en el primer, segundo, tercer o más de tres años de vida presentaban dichas tasas de supervivencia, respectivamente. También se encontró una mayor tasa de supervivencia en pacientes con retinoblastoma unilateral, siendo del 96.3%, en comparación con 92.5% que presentaron los pacientes con retinoblastoma bilateral, esto puede ser explicado por la mayor presentación de retinoblastoma bilateral en pacientes con susceptibilidad genética y con el riesgo de neoplasias secundarias que esto implica, por tanto los pacientes con enfermedad bilateral presentaron un riesgo de 2.65 veces más de morir que aquellos con enfermedad unilateral.^{38,39,46}

En este mismo estudio, el retinoblastoma representó el 6.1% de los cánceres de pacientes menores de 9 años y, como en la mayoría de los estudios la ratio hombre/mujer no presenta ninguna preferencia, manifestando el 49% de los casos en mujeres y el 51% en hombres; el retinoblastoma unilateral sigue siendo el tipo de presentación más común, representando el 71.1% de los casos. Casi la totalidad de los casos de retinoblastoma, el 96%, fueron diagnosticados antes de los 4 años, mientras que prácticamente todos los casos fueron reportados desde hospitales, siendo solo el 1.2% reportado desde otras fuentes. La mayoría

de los casos registrados (71.5%) ocurrieron en pacientes de raza blanca, pero esto puede no representar la realidad por diversas limitantes que presentan los individuos de otras razas para la consulta o seguimiento de sus casos. A pesar de esto, las tasas de sobrevivencia en 5 años no mostraron diferencia dependiente del sexo, raza, origen o intervención quirúrgica.⁴⁶

En cuestión de pronóstico se encontró que los individuos que se diagnostican entre el primero y segundo año de vida tienen 2.53 veces mayor probabilidad de morir que aquellos que son diagnosticados en el primer año de vida. De la misma manera, los pacientes diagnosticados entre el segundo y tercer año de vida manifiestan un riesgo 4.24 veces mayor de morir que aquellos diagnosticados en el primer año de vida. Curiosamente, no se encontró una diferencia significativa entre aquellos individuos diagnosticados después del tercer año de vida y aquellos diagnosticados en el primer año de vida. En Estados Unidos, los tumores oculares, ya sean unilaterales o bilaterales, son diagnosticados más tempranamente que en países de bajos-medios ingresos; la mediana de edad para el diagnóstico de tumores unilaterales es de 23 meses y de 13 meses para tumores bilaterales.^{46,30}

2.3.2 Latinoamérica

En Costa Rica, el retinoblastoma representó el 3.3% de los cánceres pediátricos diagnosticados entre el año 2000 al 2014, se halló un ratio Hombre/Mujer de 0.9, lo cual coincide con la literatura que menciona que no existe predisposición por ningún sexo en algunas regiones. Se identificó una incidencia de 5.4 casos por cada millón de individuos entre los 0 a 14 años y la tasa de incidencia por millón por grupo específico de edad encontrada es la siguiente: 21.0 en menores de 1 año; 11.0 en 1–4 años, 1.0 de 5–10 años y 0.2 de 10–14 años. Por tanto, la tasa de incidencia encontrada en Costa Rica es la esperada en comparación con la media en el resto del mundo.⁴⁸

En Guatemala, el 14.8% de los cánceres pediátricos diagnosticados entre el año 2001 al 2004 fueron causados por retinoblastoma y entre el 2005 al 2008 el retinoblastoma representó el 10.1% de los cánceres pediátricos. En conjunto, el promedio de representación de retinoblastoma entre los cánceres pediátricos entre el 2001 al 2008 fue del 11.3%, es decir 203 casos. Por su parte, en un estudio realizado por Zimmermann, en el cual se recopila información sobre los casos de retinoblastoma entre los años 1996 al 2006 en el Hospital Rodolfo Robles, se estudiaron 113 casos y se encontró una razón de hombre/mujer de 1.13:1, la cual no manifiesta una diferencia significativa hacia ningún sexo. Además, se encontró una edad media al momento del diagnóstico de 29.31 meses, la presentación unilateral fue más común, siendo el 68.1% de los casos, mientras que la presentación bilateral representa el 31.9% de los casos, además, se encontró una edad media al diagnóstico de 34.1 meses y 19.25 meses, respectivamente. En 9 de cada 10 casos no se identificó una historia familiar de retinoblastoma, y en todos aquellos con historia familiar se manifestó una enfermedad bilateral.^{49,50}

En el 2021 se publicó un estudio de pacientes referidos al *Brazilian National Institute of Cancer* (INCA) entre 2000–2016, tomando una población de 160 individuos donde se determinó que el 53.8% (86) de los pacientes con retinoblastoma fueron hombres y 46.2% fueron mujeres, entre dicho periodo, encontrando una razón hombre/mujer de 1.16, semejante a la encontrada en otros países. De estos, el 26.9% (43) de los individuos tenían una edad menor a 12 meses al momento del diagnóstico, 28.8% (46) entre 12–23 meses y 44.4% (71) tenían más de 24 meses; el 58% (93) eran individuos de tez blanca, 30.6% (49) de tez marrón, 9.4% (15) de tez negra; el 72.5% (116) habitan en la región metropolitana de Río de Janeiro, el 21.9% (35) habitan en otras regiones de Río de Janeiro y 5.6% (9) en otros estados de Brasil. La mayoría de los pacientes manifestó enfermedad unilateral, el 65% de los casos, y el 79.4% de los casos presentaron enfermedad intraocular, este porcentaje alto de enfermedad intraocular es más común en países de medianos-altos ingresos, en comparación con los países de bajos ingresos que suelen manifestar enfermedad metastásica. Asimismo, se encontró que el 8.1% (13) de los niños abandonaron el tratamiento, un porcentaje bajo en comparación con los países de bajos ingresos. En otro estudio que se realizó entre el periodo de 1983 al 2012, de 140 pacientes referidos al Departamento de oncología pediátrica, oftalmología y genética médica del Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), se encontró la presentación de enfermedad unilateral siendo el 65% de los casos, enfermedad bilateral en el 32.9% y trilateral en el 2.1%; la edad media de presentación del primer signo/síntoma fue de 18.1 meses, la edad media al diagnóstico fue de 23.5 meses, donde el 35.7% fueron diagnosticados durante el primer año de vida, con un tiempo de retraso al diagnóstico promedio de 5.4 meses. Otro estudio concluyó casi de la misma manera, encontrando que en Brasil el tiempo de latencia para el diagnóstico es de 162 días (5.3 meses) en promedio. Sin embargo, este encontró una gran carga de morbilidad por retinoblastoma en etapas avanzadas, durante el 2018 encontraron los siguientes estadios del cáncer: I 2.1%; II 10.7%; III 5.4%, IV 5.4% y V 61.5%.^{47,51,52}

En una serie de casos retrospectiva realizada en la Unidad Nacional de Oftalmología (UNO) durante 1997-2005, se documentaron 68 casos con retinoblastoma, de estos el 52% (35) fueron hombres y el 48% (33) mujeres; la edad media al momento del diagnóstico fue de 31 meses; el 72% (49) fueron unilaterales y el 28% (19) fueron bilaterales. Además, en este estudio se reporta que el 67% de los casos fueron avanzados, sin embargo, el 29% de los casos no pudieron ser estadificados, por lo que este porcentaje podría ser mayor. También, se identificó que el 86% de los casos consultan por proptosis, un signo clínico que se asocia a enfermedad extraocular y un pobre pronóstico. Por último, de los pacientes que consultaron durante este periodo, el 71% provenían de departamentos del interior del país, el 28% de la ciudad capital y el 1% del extranjero.⁵³

En un estudio dirigido por Dean se recopilaron expedientes médicos de la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP) durante los años 2000 a 2012 con diagnóstico de retinoblastoma, con el objetivo de analizar la incidencia de esta enfermedad en Guatemala y evaluar si existe una causa genética en el aumento de incidencia a nivel nacional. Durante este periodo el retinoblastoma representó el 9.4% de los cánceres tratados en este centro, y fue el tumor sólido más común, este porcentaje es mucho mayor al observado en HIC donde suele rondar el 3-5% de todos los cánceres pediátricos. La incidencia estimada para el departamento de Guatemala fue de 7 casos por millón de niños menores de 14 años. Además, se encontró que el 51% de los casos fueron mujeres, 31% indígenas y 24% tenían enfermedad bilateral.⁵⁴

En México se realizó un estudio observacional de los pacientes con retinoblastoma diagnosticados en el IMSS durante 1990 a 1997, durante este periodo se diagnosticaron 56 casos. En este se encontró una edad media al momento del diagnóstico de 24 meses; el 75% (42) de los casos presentaron enfermedad unilateral. Asimismo, los síntomas más comunes al momento de diagnóstico fueron: leucocoria, estrabismo y disminución de la agudeza visual. La incidencia anual descrita en México es de entre 4-24 casos por millón en menores de 15 años, dependiendo de la zona geográfica y el 95% de los casos suelen presentarse en pacientes lactantes o de edad preescolar.⁵⁵

En Honduras, durante un estudio realizado entre 1966 al 2000, se encontró una incidencia de 10 casos por año, ocupando el cuarto lugar entre los cánceres pediátricos, es decir el 13% de estos; la edad promedio al diagnóstico fue de 2.6 años, pero el rango comprendía entre 0.8 a 12 años; el tiempo de latencia al diagnóstico promedio fue de 11.1 meses. Se evidenció que el signo clínico más frecuente fue leucocoria en el 83% de los pacientes y el 14.7% de los pacientes manifestaron enfermedad bilateral. Además, de una muestra realizada de 61 pacientes, el 91.8% (56) manifestaron enfermedad en estadio V de Reese y Ellsworth.⁵⁶

2.4 Europa

Este es uno de los continentes con mayor acceso a los servicios de salud, mejor calidad de vida y mayor nivel educativo promedio, por tanto, no es ninguna sorpresa que exista una mayor sobrevivencia y mejor pronóstico en los habitantes de este continente. Se ha descrito una incidencia de 1 caso por cada 16 642 nacimientos en el norte de Europa en la última década. Otro estudio realizado en Francia describe una incidencia de retinoblastoma prácticamente igual, con una incidencia de 1 caso por cada 16 000 nacidos vivos. También se ha descrito una incidencia anual de 4.1 casos de retinoblastoma por millón de habitantes en Europa. El número de casos de retinoblastoma ha permanecido constante a lo largo del

tiempo, especialmente en la región norte de este continente y presenta una incidencia semejante a la observada en Estados Unidos y Singapur.^{39,46,52}

En Reino Unido, una de las naciones con mejor sistema de salud pública a nivel mundial, el manejo y pronóstico del retinoblastoma es muy diferente a la mayoría de los países del mundo, aquí el retinoblastoma continúa siendo el tumor intraocular más común en la infancia, con una incidencia de 40 a 50 casos al año, afectando a 1 de cada 20 000 niños entre 2006 y 2011. Como se mencionó anteriormente, la incidencia de retinoblastoma ha permanecido estable a lo largo de los años, se observó una razón hombre/mujer de 1:1, valor similar con el resto del mundo. Asimismo, la mayoría de los casos de retinoblastoma son diagnosticados antes de los 5 años, de hecho, solo el 5% de los casos diagnosticados suceden en niños mayores de 5 años, la incidencia pico ocurre antes del año, y la frecuencia cae conforme aumenta la edad del individuo. Aquí el 99% de los niños tiene cura a largo plazo y la longevidad depende de la aparición de neoplasias secundarias, en el caso de los pacientes con retinoblastoma hereditario. Durante el 2006 al 2011 se observó una tasa de enucleación del 70% en aquellos pacientes con retinoblastoma y no se ha demostrado una relación entre la etnia y el estatus socioeconómico con un peor pronóstico en Reino Unido.^{29,57}

2.5 Oceanía

Australia es uno de los países más importantes que pertenece a este continente y, además, es un país de altos ingresos, por lo que el pronóstico en los individuos con retinoblastoma que habitan aquí suele ser mejor que el que presentan habitantes de países de bajos ingresos. En Australia se evaluó la supervivencia de los pacientes con retinoblastoma entre los años 2002 al 2011, se observó una supervivencia del 97.7% al momento del diagnóstico, 98.8% un año después y del 100% 3 y 5 años después del diagnóstico. Además, durante el 2011–2015 se evidenciaron 20 casos anuales como media, esto representa el 2.6% de los cánceres pediátricos anualmente, estos datos representan una tasa de incidencia anual de 4.3 casos por millón de habitantes, dato muy semejante a otros países de altos ingresos. Por otra parte, durante el periodo de 1983 al 2015 se diagnosticaron 530 casos de retinoblastoma, con un cambio porcentual anual medio de +0.5%. Como es de esperarse, los tumores bilaterales y unilaterales se diagnosticaron a una edad relativamente más temprana en Australia en comparación con países de bajos-medianos ingresos.^{30,58,59}

CAPÍTULO 3. PERFIL CLÍNICO Y SOCIOECONÓMICO Y PRONÓSTICO DEL RETINOBLASTOMA EN PAÍSES DE ALTOS, MEDIANOS Y BAJOS INGRESOS

SUMARIO

- Presentación clínica inicial del RB en LMICs y HICs
- Estadiaje y RB extraocular en LMICs y HICs
- Perfil socioeconómico del RB en LMICs y HICs
- Pronóstico del RB en LMICs y HICs
- Supervivencia del RB en LMICs y HICs

La incidencia, las manifestaciones clínicas, las características socioeconómicas del retinoblastoma varían de acuerdo al país de origen del paciente.^{60,9} Estas pueden modificarse considerablemente entre las regiones del mundo⁶¹ y el pronóstico depende de los recursos que posea cada país, por lo que se ha afirmado que en África, uno de los continentes más pobres del mundo, reporta las peores tasas de mortalidad y supervivencia. De este modo el retinoblastoma sigue siendo un desafío para países de medianos y bajos ingresos alrededor del mundo.⁶⁰

3.2 Países de altos ingresos

3.2.1 Perfil clínico

Las manifestaciones clínicas en países de altos ingresos pueden diferir de alguna manera, la leucocoria es un común denominador en países de bajos-medianos ingresos y países de altos ingresos, y suele ser la primera manifestación clínica encontrada en todos ellos, seguida del estrabismo como segunda manifestación clínica más frecuente. Una manifestación clínica muy común en países de bajos ingresos suele ser la proptosis, pero esta es un signo de mal pronóstico y de enfermedad muy avanzada, por lo que es raro encontrarla en los países de altos ingresos, en realidad, casi nunca se ve asociada a este diagnóstico y algunos autores ni la mencionan.^{29,46}

El diagnóstico en los HICs suele ocurrir a edades más tempranas, en Japón el diagnóstico es más común alrededor de los 13 meses, pero la relación de diagnóstico hombre:mujer no suele verse afectada por el estatus socioeconómico y permanece siendo la misma para ambos sexos. La mayoría de los casos suelen ser unilaterales con una mayor cantidad de casos esporádicos que hereditarios y usualmente la relación de enfermedad unilateral y bilateral suele estar distribuida en un 66% y 33%, respectivamente.^{29,46}

3.2.2 Perfil socioeconómico

Parece que en países con sistemas de salud de libre acceso y equitativos el estatus socioeconómico no ejerce efecto alguno en el pronóstico del paciente, este hecho hace mención a la supervivencia dentro de un mismo país. Por ejemplo, en Reino Unido se realizó un estudio para evaluar la relación entre el estatus socioeconómico y la etnia con un estadio más avanzado de la enfermedad. En este estudio se utilizaron datos de 189 pacientes, y se concluye que en el Reino Unido no existe una relación entre el estatus socioeconómico, la etnia y un estadio más avanzado de la enfermedad. No existe una asociación estadísticamente significativa entre el idioma hablado, el ser empleado o no, la clase social, los títulos académicos de los padres, las comodidades y el resultado en los pacientes con retinoblastoma en Reino Unido.^{46,57}

Sin embargo, este acceso equitativo a los servicios de salud no se encuentra en todos los países de altos ingresos, se ha demostrado que en Estados Unidos sí existe una relación entre el ser hispano o tener un estatus socioeconómico desfavorable con presentar una enfermedad más avanzada. A diferencia de muchos otros estudios, un estudio demuestra que dentro de Reino Unido el tiempo de latencia entre el primer síntoma y el diagnóstico no se asocia al diagnóstico de mayor cantidad de neoplasias en estadio E o al uso de quimioterapia adyuvante luego de la enucleación.^{46,57}

3.2.3 Pronóstico

El factor de pronóstico más importante para el retinoblastoma es el lugar de nacimiento, como muchos autores coinciden, esta es una verdad que también aplica para el retinoblastoma. El pronóstico de aquellos pacientes que son diagnosticados con retinoblastoma en países de altos ingresos es mucho mejor que el de aquellos diagnosticados en países de bajos-medianos ingresos. Por ejemplo, en Japón el retinoblastoma tiene una supervivencia global a 10 años del 94.9%, esta es por mucho superior a la encontrada en Centro América, siendo la de esta última de 48%.^{46,29}

En Estados Unidos el pronóstico también es excelente y este depende de la edad al momento del diagnóstico, pudiendo ser de 97.6% antes del primer año de vida, 92.7% después del primer año, de 91.1% en el segundo año y 96.4% después del tercer año de vida. En Estados Unidos el pronóstico depende más de la lateralidad del tumor y la edad al momento de diagnóstico, por ejemplo, la mortalidad es 2.53 veces mayor en pacientes diagnosticados entre el primer y segundo año de vida que aquellos diagnosticados antes del primer año de vida, y esta es 4.24 mayor en pacientes diagnosticados entre el segundo y tercer año de vida. Un hallazgo interesante de este estudio es que la mortalidad no suele ser mayor en pacientes diagnosticados después de los tres años en comparación con aquellos diagnosticados antes de cumplir el año, esto se debe a que los individuos diagnosticados en

este grupo etario suelen desarrollar neoplasias más tarde en la vida y no por diagnósticos retrasados, esto no es verdad en los países de bajos-medianos ingresos donde esta población suele ser diagnosticada de forma tardía.^{46,29}

A diferencia de los países de bajos ingresos donde los pacientes suelen morir por metástasis, en los países de altos ingresos la mayoría de las defunciones se deben a neoplasias malignas secundarias y a retinoblastoma trilateral. En Estados Unidos el pronóstico de supervivencia a los 5 años es de 92.5% en los pacientes con retinoblastoma bilateral y de 96.3% en pacientes con enfermedad unilateral.^{46,29}

Aunque esta diferencia de pronóstico suele darse por hecho, en realidad esta no era tan notoria antes del inicio de tratamientos más especializados. En Japón la tasa de mortalidad disminuyó de un 9.6% en el siglo pasado a un 1.6% en el siglo actual, mientras que en Estados Unidos esta diferencia también se hace latente, la mortalidad de los casos diagnosticados en 1990 y los 2000 es significativamente menor a la encontrada en pacientes diagnosticados en los 70s. Un paso importante para la disminución de la mortalidad fue el reemplazo de la radioterapia por quimioterapia, dado que la primera se asocia al apareamiento de neoplasias secundarias, en cambio la quimioterapia dirigida, mediante inyección intravítrea o por administración intraarterial, se asocia a pronósticos mucho mejores, especialmente en los resultados del tratamiento y preservación del globo ocular.^{46,29}

El pronóstico en el retinoblastoma depende dramáticamente de factores socioeconómicos, otros tipos de oncologías pediátricas, como la leucemia linfoblástica aguda, no se ve afectada de una manera tan directa como el retinoblastoma. La supervivencia a 5 años es menor en países de medianos ingresos, por ejemplo, en Taiwán es de 80%, en Irán de 83.1%, en países sudamericanos como Argentina, Brasil y Venezuela este es de 81%, mientras que en países de bajos ingresos este es aún menor, en el este de África se encuentra una supervivencia a 5 años del 30% y en Centro América de 48%. Aunque, en Estados Unidos no se encontró una diferencia significativa de tasas de supervivencia entre hispanos y no hispanos, este dato no es del todo confiable para evaluar desigualdades dado que esta población puede verse afectada por otras múltiples razones.⁴⁶

Reino Unido es un país muy especial en el manejo del retinoblastoma, y es que aquí el 99% de los niños tratados suelen alcanzar la adultez con cura de la enfermedad, su sobrevida dependerá únicamente de la aparición de neoplasias secundarias en el caso de pacientes con retinoblastoma hereditario. De hecho, el retinoblastoma es la neoplasia de la infancia con mejor pronóstico a largo plazo y su pronóstico ha mejorado significativamente durante los últimos 50 años. La sobrevida de los pacientes con retinoblastoma ha mejorado tanto en los últimos años que la atención médica ha girado de establecer nuevos diagnósticos y del tratamiento de recidivas hacia el monitoreo de los efectos a largo plazo del tratamiento y de asegurar un estado de salud en el futuro.²⁹

Finlandia realizó un estudio sobre la incidencia y pronóstico de pacientes con retinoblastoma en este país, y se espera que el mismo represente a los países de Europa del Este, entre 1964–2014 se diagnosticaron 203 casos con una incidencia anual encontrada de 12.6, 6.2 y 4.1 casos por millón de habitantes entre 0–4, 0–9 y 0–14 años, respectivamente. El porcentaje de pacientes con enfermedad bilateral y familiar es de 34% y 9%, respectivamente, el cual es similar al encontrado en Países Bajos de 32% y 11% o al de Reino Unido de 36% y 17%. La razón de hombre-mujer no presentó predilección significativa por ninguno de los dos sexos y la mortalidad directa encontrada en 5 años es del 7%, causada únicamente por retinoblastoma o pinealoblastoma. Esta es comparable con la encontrada en Países Bajos de 10% en 5 años, y de 4% y 6% presentada en Reino Unido para enfermedad unilateral y bilateral entre los años 1983 a 2002. La mortalidad por neoplasias secundarias a los 35 años encontrada fue del 14% en pacientes con retinoblastoma heredable, muy semejante a la descrita en Estados Unidos de 14–15% en 35 años, entre los años 60–80s.¹⁰

En Países Bajos se describió una mortalidad por neoplasias secundarias en 50 años del 17%, mientras que Finlandia manifiesta una incidencia y pronóstico muy semejante al resto de países de altos ingresos. Por otro lado, en Polonia se realizó un estudio muy semejante que reportó una incidencia por edad similar a la encontrada en Reino Unido, y menor a la encontrada en Sur Corea, Singapur, Estados Unidos y el norte de Europa. Además, se reportó una tasa de mortalidad del 3.55%, la cual es bastante baja y comparable con otros países de altos ingresos.¹⁰

3.3 Países de medianos y bajos ingresos

La mayoría de los pacientes diagnosticados con retinoblastoma pertenecen a países de ingresos medios-altos (UMICs) y a países de ingresos medios-bajos, representando el 60% de la totalidad de los casos⁶¹ y si se agregan los LICs, la incidencia alcanza valores tan altos como del 80–90%.^{37,17} China e India son países de medianos ingresos, con grandes densidades poblacionales, los cuales reportan alrededor de 1000 nuevos casos de retinoblastoma por año, en su contraparte USA, un país de ingresos altos tan solo reporta de 200 a 300 casos anuales.³⁷ Otra característica de importancia, es la edad más frecuente al momento de consultar, de acuerdo a un estudio de RB realizado globalmente en los 5 continentes ya mencionados, en los UMICs los pacientes tienen alrededor de 20.7 meses, en los países de ingresos medios-bajos aumenta a 24.4 meses, y finalmente los países de bajos ingresos consultan más tardíamente en promedio 30.5 meses.¹⁰

Según el estudio de retinoblastoma de Tomar et al, realizado alrededor del mundo de acuerdo al nivel económico por región, se identificó que la edad más frecuente al momento del diagnóstico fue de 20 meses para los países de medianos ingresos.⁶¹ Existen otros autores los cuales determinan que en los UMICs, países de ingresos medios-bajos y LICs el promedio

de edad al diagnóstico fue de 20, 24 y 30 meses respectivamente.¹⁰ La mediana de edad disminuyó de acuerdo al nivel económico, puesto que los HICs presentan datos de tan solo 13 meses.⁶¹ Por otra parte, el tiempo entre el inicio de los síntomas y la consulta a los servicios de salud en LICs como África, es alrededor de 10 meses, de manera que esto condiciona a un aumento en la mortalidad. A pesar de los esfuerzos por realizar estudios mundiales acerca del retinoblastoma en LMICs, la evidencia sugiere que los datos pueden no estarse reportando en su totalidad.³⁷

3.3.1 Perfil clínico

La presentación clínica del retinoblastoma difiere de acuerdo al nivel de ingresos por región, por lo tanto, de forma general en las zonas más pobres de LMICs las manifestaciones clínicas más frecuentes son proptosis y buftalmos, este último predispone al desarrollo de diseminación extraocular.³⁷ Tal es el caso de Nepal, un país de ingresos medios-bajos el cual reporta proptosis en cifras elevadas (40%)⁴³ y también se han reportado síntomas y signos de enfermedad avanzada, como lo son la celulitis orbitaria y ojo rojo.¹⁰

Un estudio realizado en 141 pacientes en Indonesia estableció que más de la mitad de los pacientes presentaron protrusión del globo ocular, seguido de leucocoria.¹⁷ Adicionalmente a los signos y síntomas más frecuentes, otro estudio de 144 pacientes con RB en Tailandia identificó que los hallazgos oftalmológicos más frecuentes fueron, siembra vítrea, desprendimiento de retina, glaucoma secundario y pseudohipopión.⁶²

Un estudio retrospectivo y descriptivo de 113 casos de retinoblastoma en Guatemala, un país de medianos ingresos demostró que la presentación clínica predominante fue la leucocoria con un 59.3% de los casos, y la proptosis con 13.4% en segundo lugar, estas características son similares con países de medianos y bajos ingresos.⁶³ Adicionalmente, en Guatemala, según la tesis realizada por Bregni M, los pacientes que acudieron con estadio E, es decir en etapas avanzadas, presentaron como manifestaciones clínicas más comunes la leucocoria (55%) y la proptosis (19%), de presentación bilateral en el 79% de los pacientes.⁶⁴

Según el estudio de Tomar et al, el tumor al momento del diagnóstico fue unilateral en el 69.8% de los casos en los UMICs y 62.5% en los países de ingresos medios-bajos⁶¹ estos datos son similares a los reportados en el estudio de Fabian et al, agregando adicionalmente 76.5% para LICs.¹⁰ En Uganda, un país de ingresos bajos, se reportó un 26% de pacientes con RB bilateral, un 60.5% de los pacientes con enfermedad bilateral conservan cierta parte de la visión y un 49.6% mantienen la función visual central. Los pacientes que presentan enfermedad bilateral tienen mayor riesgo de ceguera para el resto de su vida, si la enucleación es el único tratamiento para salvaguardar su vida.⁶⁵

En relación con la categoría clínica del tumor primario, en países de medianos y bajos ingresos, la más frecuente corresponde a cT3 la cual se define como una significativa invasión

del nervio óptico y la coroides, por el contrario, estadios menos avanzados han sido reportados en países desarrollados. Por otra parte, en relación con la diseminación del tumor a los ganglios linfáticos al momento de la presentación, se identificó que los países de ingresos medios-bajos y LICs presentan la mayor positividad de los casos reportados.^{61,10}

La presentación de niños con metástasis al consultar fue mayor en los países de bajos ingresos.⁶¹ Tal como lo demuestra, una revisión sistemática de 164 publicaciones de retinoblastoma, en el cual se determinó que en UMICs la incidencia de metástasis fue de 9.5%, en los países de ingresos medios-bajos esta corresponde a 12% y por último en LICs esta fue del 32%. La densidad de médicos y el índice de desarrollo humano fueron factores asociados con el grado de metástasis principalmente en países en vías de desarrollo.^{66,9}

En Guatemala las manifestaciones clínicas más comunes son la leucocoria, la proptosis, el estrabismo e hifema; la proptosis como manifestación inicial es un signo de muy mal pronóstico porque se relaciona con metástasis y enfermedad extraocular; este es un signo casi exclusivo de países de bajos ingresos. El diagnóstico tardío, en estadios avanzados y en edades mayores son la regla en Guatemala y como se describe en la mayoría de literatura, el retinoblastoma bilateral suele ser diagnosticado en edades menores en comparación con el retinoblastoma unilateral.^{63,64,53,54}

3.3.2 Perfil socioeconómico

En los países de medianos y bajos ingresos los factores socioeconómicos deficientes están relacionados con un mayor riesgo de desarrollar retinoblastoma.³⁷ Entre los retos que enfrentan diariamente los MICs y LICs en relación al manejo del RB se encuentran, el acceso deficiente a los servicios de salud, el retraso en la derivación con los especialistas, prácticas religiosas, baja concientización en zonas rurales, uso de hierbas medicinales como tratamiento conservador, bajo ingreso económico familiar y escasa educación materna.^{37,17,61,63,67}

Un estudio en el norte de India determinó que un poco más de la mitad de los pacientes (53.5%) pertenecían a áreas rurales, y un 46.5% a zonas urbanas, se observó que los pacientes residentes de regiones rurales consultan más tardíamente a los servicios de salud.⁶⁰ En países de medianos ingresos como Guatemala, un estudio reportó que el 77.9% de los pacientes eran mestizos, mientras que el 22.1% pertenecen a comunidades indígenas.⁶³ Los aspectos culturales influyen enormemente en el curso del retinoblastoma en niños en MICs y LICs.¹⁴

Adicionalmente en Guatemala se ha encontrado una fuerte asociación entre la ocupación paterna y el retinoblastoma, dicho de otra forma, los padres que se dedican a la agricultura tienen una probabilidad del 50% de tener un niño con RB. Por lo que es importante

deducir una posible asociación entre estos, ya que el 85% de las nuevas mutaciones de la línea germinal del gen del RB se originan del cromosoma paterno.³⁷

Los niños hispanos que viven en regiones socioeconómicamente desfavorecidas presentan grados de enfermedad más avanzada, así mismo, la etnia hispana se ha correlacionado con una mayor diseminación del tumor. También se han publicado estudios poblacionales en los cuales determinaron que la raza afroamericana tiene un mayor riesgo de muerte en los niños con retinoblastoma.¹⁵

El desarrollo de características histopatológicas de alto riesgo también se asocia a factores socioeconómicos, por ejemplo, la etnia hispana y carecer de un seguro médico están fuertemente asociados a esta variable. El estudio de Xiao et al en China, un país UMICs, sobre retinoblastoma demostró que el nivel de educación del padre mayor de 9 años está asociado a un menor tiempo de retraso.⁶⁸ Los progenitores con una formación educativa menor, tienen conocimientos limitados sobre los síntomas y signos sugestivos de retinoblastoma, por lo que en estos casos el diagnóstico se da de forma tardía.¹⁴

En países de medianos y bajos ingresos se ha establecido que las principales causas de diagnóstico tardío son la ignorancia de las familias y problemas financieros, las cuales imposibilitan una atención precoz y tratamiento oportuno.¹⁷ Esto se demostró en un estudio donde se evidenció que la cantidad de dinero invertido en salud anualmente per cápita por el gobierno, fue el predictor más importante de los resultados de niños con cáncer.⁶⁶ También, la falta de un seguro médico privado está relacionado con enfermedad más avanzada.¹⁵

En Brasil el tiempo medio de diagnóstico es alrededor de 6 meses, esto es sumamente preocupante, y contrasta de gran manera con países de altos ingresos, por ejemplo, en Reino Unido el Tiempo de Latencia del Diagnóstico (TTD) es de 42 días, en China de 60 días, mientras que en Sao Paulo es de 5.8 meses. En Brasil, el abandono de tratamiento es común, afectando al 50–60% de los casos, este abandono se ha asociado a bajo nivel educativo de los padres, el tiempo de viaje al centro de atención especializado y la disponibilidad local y costo del tratamiento. Otra razón que se asocia al abandono de tratamiento es el impacto del tratamiento quirúrgico, que muchas veces requiere de la enucleación del ojo y es rechazado por los padres. El ingreso económico de las familias es también crucial en el pronóstico de los pacientes, puesto que la supervivencia de los pacientes con familias con ingresos mayores a tres salarios mínimos es del 95%, el cual es mucho mayor que el de aquellas familias con ingresos menores de un salario mínimo, que alcanza únicamente el 56%.^{52,51}

El Tiempo de Latencia al Diagnóstico (TTD) en países de bajos ingresos suele ser por mucho, más prolongado que en países de altos ingresos, India y Sudáfrica presentan un TTD de 8 y 4 meses respectivamente. Vivir fuera de la capital de un país se ha asociado directamente con estadios más avanzados de la enfermedad al momento de diagnóstico, un

TTD más prolongado, un menor tiempo de seguimiento y un mayor riesgo de muerte. Se sabe que el cáncer pediátrico tiene menores tasas de supervivencia en regiones con peores condiciones socioeconómicas, en regiones rurales y en niños que viven lejos de los centros de atención especializados.^{69,70}

Las variables socioeconómicas y del sistema de salud ejercen una influencia dramática en el resultado de pacientes con retinoblastoma de países de bajos o medianos ingresos. Existen algunas explicaciones para esto, algunas serían, una menor cantidad de programas de cribado, un acceso más dificultoso a los centros de atención especializados y retraso en la referencia a estos centros. Un ejemplo de superación es Honduras, en el cual se creó un proyecto que resultó de provecho para la disminución del TTD, en este se crearon campañas para la concientización de esta enfermedad mediante la asociación de estas campañas con los programas de vacunación y la distribución de posters y panfletos; se alcanzaron aproximadamente 500 000 cuidadores y con esto se logró la disminución del TTD de 7.2 meses a 5.5 meses. En países con alta mortalidad de retinoblastoma, el TTD se ha asociado a mayor mortalidad. Sin embargo, cuando la mortalidad disminuye el TTD se asocia a subrogados de la mortalidad, como la enfermedad extraocular y metástasis. No se ha demostrado una asociación lineal entre un TTD menor de 6 meses y una enfermedad más avanzada, cuando el TTD es menor de 6 meses pareciera que la mortalidad se asocia de mayor manera a la biología del tumor.^{69,70}

3.3.3 Pronóstico

La significativa brecha existente de supervivencia alrededor del mundo está relacionada con los ingresos de cada país⁶⁵ por lo que se ha estimado que alrededor del mundo la supervivencia de pacientes en LICs es del 40%, en los países de ingresos medios-bajos es del 77% y por último en UMICs esta corresponde al 79%.^{37,66} Esto demuestra que a medida que aumentan los ingresos por región, el pronóstico y la supervivencia son mejores. Por otra parte, en LICs las familias tienden abandonar la terapia para retinoblastoma con más frecuencia, lo que provoca una menor supervivencia.⁶⁶ A pesar de que el retinoblastoma es una enfermedad curable, el pronóstico en LICs y MICs es baja.⁷¹

La mortalidad del retinoblastoma en países de altos ingresos es tan solo del 3 al 5%, en países de medianos y bajos ingresos debido al gran riesgo de metástasis, la mortalidad oscila entre 40% para Asia y 70% para países africanos. En países pobres, los pacientes tienen mayores probabilidades de perder el globo ocular y por lo tanto la visión, la limitada supervivencia del RB en MICs y LICs depende sustancialmente de la presencia o ausencia de enfermedad metastásica que está relacionada con estadios avanzados de enfermedad.^{61,37} Además, se ha establecido que el riesgo de defunciones por metástasis es de 9 a 10 veces mayor en UMICs y en países de ingresos medios-bajos.⁶¹

Existe una asociación entre la edad al diagnóstico, el nivel de ingresos por país, el estadio avanzado del tumor intraocular y el grado de metástasis regional y sistémica con un bajo nivel económico.⁶¹ La tasa de supervivencia general también está afectada por la presencia de comorbilidades como infecciones respiratorias y desnutrición, que son más frecuentes en estratos socioeconómicos pobres.¹⁴

En pacientes con retinoblastoma hereditario el pronóstico es incierto debido a que estos niños presentan mutaciones en la línea germinal lo que los predispone a mayor riesgo de segundos cánceres y de carga tumoral y a un aumento en la tendencia de fracaso a la terapia local. El pronóstico también está relacionado con las características histopatológicas de alto riesgo, que ocurren en al menos el 50% de los casos en los MICs y LICs, esto conlleva a mayor riesgo de extensión tumoral y recaídas post tratamiento.⁶¹

En países de ingresos bajos como Uganda, la mayoría de los niños presentan enfermedad avanzada y a consecuencia de esto la supervivencia es reducida. En África Oriental, el acceso a la terapia para retinoblastoma es escasa y solo algunos centros universitarios ofrecen tratamientos modernos, también los países vecinos carecen de terapias modernas, todo esto implica un peor pronóstico en LICs. Este estudio además encontró que el 18.5% de pacientes presentó retinoblastoma en estadio 4, con una alta mortalidad y solamente dos sobrevivientes después de 24 meses.⁶⁵

El pronóstico del retinoblastoma también está influenciado por aspectos socioeconómicos como las barreras lingüísticas, el medio de transporte, el gasto público per cápita, el gasto sanitario total per cápita y las tasas de mortalidad materna e infantil. Lamentablemente estos aspectos no son suficientes para mejorar la supervivencia y mejorar la calidad de vida de niños con retinoblastoma en MICs o LICs.³⁷ La brecha observada en relación con el pronóstico del retinoblastoma en UMICs y los países de ingresos medios-bajos, puede disminuirse a través del fortalecimiento de los servicios de salud y a la implementación de programas de detección de cáncer infantil.⁷²

En Guatemala los pacientes suelen consultar en estadios más avanzados, esto es causado por un nivel educativo menor de los padres y por la dificultad de acceso a los centros de salud especializados. El retinoblastoma tiene una incidencia de 7 casos por millón de habitantes menores de 14 años en el departamento de Guatemala, esto es más del doble encontrado en países de altos ingresos. Sin embargo, se ha descartado una alta prevalencia de retinoblastoma hereditario como causa del número de casos. Un factor clave que ejerce efecto en la supervivencia es el estado nutricional al momento del diagnóstico; en Centro América se ha demostrado una asociación entre un estado de malnutrición con efectos adversos en el pronóstico. El 65% de los pacientes con retinoblastoma que consultaron al Hospital de Ojos y Oídos "Rodolfo Robles Valverde" en el periodo de 1997 al 2005 fueron provenientes de la provincia rural de Guatemala. Una vez que los niños indígenas son

diagnosticados y tratados en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica de Guatemala la supervivencia para el estadio se corrige en relación con la población en general.^{49,50,63,64,53,54}

El tiempo de latencia al diagnóstico es un factor de suma importancia en el pronóstico del retinoblastoma, especialmente en países de bajos ingresos. Algunos factores que lo prolongan son una carencia de acceso a servicios de atención médica de forma inmediata, baja educación de los padres y factores socioeconómicos. Se ha evidenciado que el número de hijos menores de 5 años en casa es un factor de riesgo importante para el resultado de la enfermedad, mientras mayor sea el estadio de la enfermedad y el abandono de tratamiento, de hecho, el riesgo de morir por retinoblastoma en familias con más de un hijo menor de 5 años en casa es 3.1 veces mayor.^{73,51,69}

En un estudio dirigido por Fabián, en el cual se trató de relacionar la distancia entre el centro de atención especializado y un peor pronóstico en los pacientes con retinoblastoma en África y Europa, para esto se tomó una muestra de 83 países, con 1542 casos de retinoblastoma durante el año 2017. En este se encontró que existe una distancia más grande entre los pacientes y los centros de atención especializados en Europa que en África, siendo la distancia promedio de 421.8km y 185.7km, respectivamente. Se tomó la incidencia mundial promedio de 1 caso por cada 17 000 nacimientos para calcular el número de casos que deberían consultar durante este periodo, en África se capturaron el 42.2% de los casos estimados, mientras que en Europa se capturaron el 108%. Se halló que los bajos ingresos a nivel nacional, el continente africano, una edad mayor al momento de la presentación, el retinoblastoma familiar y enfermedad bilateral, pero no la distancia desde casa hasta el centro de atención terciaria son factores de riesgo significativos para enfermedad extraocular. Esto demuestra que la presencia de un pobre pronóstico en el retinoblastoma no depende únicamente de un solo factor de riesgo, sino que es el resultado de la combinación de múltiples factores.⁷⁴

El Tiempo para el Tratamiento (TTT) es muy importante y resulta ser un reto para los países latinoamericanos, ya que estos pacientes deben ser referidos a centros de atención especializados, muchas veces fuera de su localidad y a grandes distancias. El tiempo que esto requiere, suele asociarse a características sociodemográficas y la disponibilidad de recursos humanos y técnicos, además de acceso a hospedaje para los padres o cuidadores. Por ejemplo, en México el 69% de los pacientes tratados provenían de regiones fuera de la Ciudad de México, lugar donde se encuentra el centro de atención especializado. Las dificultades y la prolongación del TTT se asocian a altas tasas de abandono del tratamiento, hecho sumamente preocupante y que se asocia a mayor mortalidad. Antes del 2010 en Paraguay, el 17.5% de los pacientes abandonó el tratamiento, aunque sea de manera temporal; en Colombia un 17.8%, en Perú 18.4% y en México lo abandona el 27%.⁴⁷

La supervivencia de retinoblastoma en Latinoamérica es significativamente menor y heterogénea, algunos de los factores de riesgo más importantes que se asocian a peores pronósticos son el acceso a servicios de atención primaria, la carencia de centros de atención terciaria bien establecidos y el reconocimiento de la enfermedad en la población. Se ha encontrado que incluso el 40% de los pacientes con retinoblastoma unilateral tienen características de alto riesgo en Latinoamérica. Otro de los factores que se asocian a un peor pronóstico son la malnutrición, la inequidad de condiciones de salud, el acceso a agua potable, y una alimentación balanceada y limpia.^{47,48,75}

El uso de la telemedicina puede suponer un paso importante en la mejora de las tasas de mortalidad y enucleación en países de medianos y bajos ingresos, en un estudio publicado por la *American Academy of Ophthalmology* se describen los cambios realizados en Jordania luego de que el Centro de Atención del Rey Hussein, el centro de atención terciaria en Jordán, fuese apoyado por telemedicina por médicos del *St. Jude Children's Research Hospital*. Se proporcionó ayuda en el manejo de los pacientes de este centro mediante consultas por internet, videoconferencias y visitas de intercambio, al final se concluyó que el emparejamiento de estos hospitales permitió cambiar el resultado del tratamiento en pacientes con retinoblastoma de manera significativa. El tiempo medio para el diagnóstico se redujo de 32 a 28 meses en casos unilaterales, y de 13 a 6 meses en casos bilaterales y se logró reducir las tasas de mortalidad, así como las tasas de enucleación. Luego de esta intervención Jordania alcanzó una tasa de mortalidad semejante a la encontrada en HIC, a pesar de ser un MIC.⁷⁶

CAPÍTULO 4. ANÁLISIS

El retinoblastoma es un tumor intraocular ampliamente reconocido a nivel mundial, aunque a veces es infradiagnosticado por la amplia gama de diagnósticos diferenciales y por la falta de detección en el primer nivel de atención en salud.^{10,12,28} Varios estudios de diferentes partes del mundo a través de los años han demostrado una considerable variación en cuanto a la epidemiología, manifestaciones clínicas, características socioeconómicas, tratamiento y pronóstico del retinoblastoma, todo esto, originado por el nivel de ingresos que posea cada nación. Es interesante que existen marcadas diferencias en países de altos ingresos en comparación con países de medianos y bajos ingresos.^{61,10}

En relación con la epidemiología, los países de medianos y bajos ingresos poseen densidades poblacionales más altas y mayor cantidad de habitantes jóvenes que los países de altos ingresos. Debido a esto, se ha identificado que casi el 80% de todos los casos de RB pertenecen a LMICs, los cuales carecen de centros especializados para un tratamiento óptimo y eficaz.¹⁰ Ejemplo de esto es India, un país de ingresos medios-bajos, el cual posee la carga mundial más grande de retinoblastoma con casi 1486 casos de los 8099 reportados globalmente, donde gran parte de los pacientes que acuden al hospital público nacional pertenecen a estratos socioeconómicos bajos y de regiones rurales.⁴¹ Es preocupante que, en África, existen elevadas tasas de diseminación extraocular y de mortalidad, consideradas las más elevadas mundialmente. Esto provocado por un sistema de salud precario que no posee las herramientas necesarias para un adecuado manejo y a la falta general de recursos en la nación. El retraso en el diagnóstico también está asociado a creencias y tabúes de la cultura africana que impiden que se proporcione un manejo en etapas tempranas de la enfermedad.^{65,40}

Otro dato de interés que afecta el panorama general del RB en países de bajos ingresos, es la falta de opciones de tratamientos actualizadas que ofrecen un mejor pronóstico. Tal es el caso de Uganda, que hasta el año 2009 se implementó la quimioterapia intravenosa como parte del régimen terapéutico a pesar de su introducción en el campo de la oftalmología en el año 1990. Todo esto provoca mayores tasas de enucleaciones en niños, que, si la extensión es binocular, predispone a estos pacientes a la ceguera total por el resto de sus vidas.⁴⁰ Esto podría ocasionar alteraciones estéticas, emocionales, psicológicas y hasta el rechazo de la sociedad en estos pacientes, por lo cual el uso de terapias conservadoras en tumores incipientes deberían ser los tratamientos de elección en la medida de lo posible.^{32,36} En las regiones más pobres de los países de medianos y bajos ingresos, el objetivo del tratamiento consiste en resguardar la vida de los pacientes a través de un gran número de enucleaciones. En cambio, en países de altos ingresos su propósito radica en preservar la integridad del globo ocular y brindar la mejor agudeza visual posible al paciente

para brindarle una mejor calidad de vida. Esto lo realizan a través de terapias individualizadas y manejos multidisciplinarios. Las enucleaciones en estos países desarrollados están destinadas únicamente a enfermedades metastásicas, invasiones del nervio óptico o coroides y cuando las terapias para salvaguardar el globo ocular han fallado.^{10,61,32}

Existen otros desafíos que los países de bajos ingresos sobrellevan como lo son las comorbilidades. Por ejemplo, en países africanos alrededor del 30% de los pacientes pediátricos acuden con desnutrición moderada, esto provoca un peor pronóstico de la enfermedad y una peor respuesta al tratamiento, además de esfuerzos adicionales para estabilizar al paciente. Además, en LMICs se reportan mayores casos de diarreas en niños, infecciones respiratorias agudas y deficientes coberturas en vacunación, lo que también afecta el resultado final de pacientes con neoplasias y predispone a mayor riesgo de muerte.^{14,30,45}

En cambio, los países de altos ingresos poseen la menor carga global de retinoblastoma y a pesar de esto, cuentan con infraestructura, maquinaria y equipo de la más alta calidad para brindar una mejor supervivencia al paciente. Asimismo, también influye enormemente que las familias poseen un mayor nivel educacional por lo que consultan precozmente. Todo esto ocasiona que en los HICs la mortalidad sea tan solo del 3 al 5% en países desarrollados como Estados Unidos, Finlandia, Gran Bretaña, Singapur, entre otros. Por su contraparte, están los LMICs que reportan tasas de mortalidades preocupantes que oscilan entre 40% al 70%.^{44,61} El continente europeo difiere en gran medida de muchos países en vías de desarrollo, ya que este posee un sistema integral de salud que garantiza el acceso sanitario a toda su población. Dentro de este se puede mencionar al Reino Unido, el cual posee una excelente tasa de curación del retinoblastoma cerca del 99% de los pacientes tratados.²⁹ A pesar de los grandes avances en el manejo del retinoblastoma a través del tiempo, esto solo ha sido posible en países de altos ingresos, dejando atrás a los países de LMICs. Una vez más se identifican disparidades entre estos grupos de pacientes que afectan el curso del retinoblastoma.⁶⁰

En países de altos ingresos el 95% de los pacientes con retinoblastoma son diagnosticados antes de los 5 años, aumentando así el éxito de supervivencia a largo plazo. Sin embargo, en países LICs la cobertura de detección y tratamiento no alcanza valores del primer mundo. Con respecto a la presentación inicial del retinoblastoma, la edad al momento del diagnóstico presenta diferencias geográficas significativas. En los LMICs se reportan valores entre 29 a 37.5 meses, muy por arriba de los países de altos ingresos, una razón podría explicar esta problemática, es el bajo conocimiento sobre la identificación de signos y síntomas de retinoblastoma en la población, el cual está influenciado a la vez por el menor nivel educativo en estas áreas. Adicionalmente, en LMICs la existencia de programas de detección de RB dirigido a la población en general son pocos o nulos, por lo que no existe una

estrategia para crear concientización social y de esta forma motivar a las familias acercarse a los servicios de salud con prontitud.³⁰

Por el contrario, en los países de altos ingresos, Japón, por ejemplo, la edad al momento del diagnóstico es de tan solo 13 meses por lo que el pronóstico de los pacientes suele ser muy favorecedor. Esto puede ser atribuido a un mayor grado de conciencia social sobre el RB y a mejores facilidades sanitarias en el mundo desarrollado. A través de estudios realizados, se afirma que si existe una fuerte asociación entre la edad al momento de consultar con el nivel de ingreso nacional.⁴⁴

Existe una diferencia en cuanto al sexo de pacientes diagnosticados con retinoblastoma en LMICs que llama la atención, se estima que hay un predominio de casos masculinos en relación con los femeninos. Se debe de tomar en cuenta que, en algunas zonas rurales, el sexo masculino suele gozar de ciertos privilegios que no son proporcionado al sexo femenino. También se ha descrito la falta de atención dirigida a niñas, lo que podría incluir aspectos relacionados con su salud, este es un fenómeno que solo se ha observado en los LMICs, ya que en los HICs la relación hombre mujer permanece constante.^{14,30,42}

Las manifestaciones clínicas al igual que como en otros muchos aspectos, varían dependiendo del nivel de ingresos por región. De forma general, el signo clínico más frecuente de esta patología es la leucocoria, pero existen signos y síntomas de presentación tardía y atípica que son determinantes de un peor pronóstico. En áreas pobres de los LMICs se han identificado la proptosis y el buftalmos como síntomas más prevalentes, que son indicativos de una enfermedad en estadios más avanzados que puede implicar complicaciones serias para el paciente.³⁷ En Nepal, alrededor del 40% de los pacientes presentó proptosis como hallazgo inicial durante la evaluación clínica.⁴³ A pesar de esto, en ciertos países de ingresos medios-altos como Guatemala, si se ha identificado en la mayoría de los pacientes la leucocoria, pero siempre se identifica la proptosis como signo secundario más prevalente en pacientes con RB.⁶³

En países de altos ingresos la leucocoria y el estrabismo son las manifestaciones más frecuentes, que media vez son diagnosticados en el primer nivel de atención, son referidos de manera rápida con el especialista para efectuar estudios pertinentes e iniciar la mejor terapia estandarizada y multidisciplinaria que pueda ofrecerse al paciente.⁴⁰ En LMICs existe retraso en la referencia o simplemente la sintomatología pasa desapercibida por enfermeros o médicos generales, lo que extiende el diagnóstico y por lo tanto el tumor sigue su curso natural de invadir la totalidad del globo ocular y estructuras adyacentes. Por esto, es importante que el personal de salud cuente con el conocimiento mínimo necesario para detectar el RB y fortalecer el sistema de referencia.⁷³

La presentación del retinoblastoma extraocular es raro en los países de altos ingresos, representando tan solo del 2% al 5% de todos los casos diagnosticados, esto debido a una mejor accesibilidad al sistema de salud. En cambio, en LMICs, el rango oscila entre el 26% al 50% de los casos. Se ha identificado que a mayor grado de metástasis existe un riesgo inevitable de muerte para los pacientes.^{17,14} El elevado porcentaje de diseminación extraocular tiene un origen multifactorial, que va desde inadecuadas instalaciones médicas que no cuenten equipo médico necesario para brindar un tratamiento idóneo, hasta ignorancia por parte de las familias para detectar el RB tempranamente.^{17,42}

El estadiaje del tumor primario del retinoblastoma ha mostrado diferencias en cuanto al nivel de ingresos. En los países de altos ingresos, el estadio más frecuente ha sido el cT2 en el cual el tumor está confinado al globo ocular, aunque ya ha causado desprendimiento de retina o siembra vítrea. Por su parte en los países de medianos ingresos este valor representa al estadio cT3, que indica enfermedad intraocular avanzada que se manifiesta como ptisis bulbi en ciertos casos. Y finalmente, en los países más pobres, el estadio cT4 es el más prevalente, y refleja ya un tumor extraocular, por lo que un mayor nivel de ingresos se asocia a una enfermedad de localización intraocular y a estadios menos avanzados.¹⁰

Los factores socioeconómicos también juegan un papel importante en el pronóstico del retinoblastoma, por medio de la realización de estudios globales, se ha identificado que los pacientes hispanos presentan mayores porcentajes de enfermedad extraocular en comparación con pacientes no hispanos. Esto demuestra que existen diferencias significativas entre razas en el mundo. Incluso la cantidad de enucleaciones es mucho mayor en la raza hispana. También vale la pena mencionar que los afroamericanos tienen una menor sobrevivencia a los 5 años en comparación con la raza blanca no hispana.^{15,13} Esto puede ser ocasionado por factores socioeconómicos desfavorables, barreras lingüísticas, un bajo nivel educativo y pertenecer a comunidades migrantes las cuales no pueden mantener una atención médica constante.^{42,13}

Las diferencias culturales también han sido asociadas a un diagnóstico más tardío, ya que este grupo experimenta con más frecuencia barreras para el acceso a la salud.^{14,30} Está bien documentado que en los países de bajos ingresos existe una asociación que expone, que, a menor nivel socioeconómico, mayor número de enucleaciones. Los niños hispanos, afroamericanos y asiáticos tienen mayores probabilidades de ser enucleados y por lo tanto perder la visión. A la inversa, la raza blanca presenta un menor número de enucleaciones y por consiguiente un mejor pronóstico. Por tanto, parece que existe una tendencia a una mayor tasa de enucleaciones hacia ciertas etnias o razas, pero esta propensión puede ser solamente resultado del nivel socioeconómico al cual pertenecen estos grupos.^{13,15}

Otro aspecto que perjudica el pronóstico del retinoblastoma en algunas regiones más desfavorecidas de los LMICs, es el uso de hierbas medicinales como opción de tratamiento

que sigue practicándose hoy en día. Además de no proporcionar ninguna mejoría al paciente, produce que la atención a los servicios de salud sea de forma tardía, ya en estadios complicados de la enfermedad. Las prácticas religiosas también influyen enormemente en las conductas tomadas por las familias.^{63,14} Por otra parte, varios estudios realizados mundialmente, han determinado que un gran número de personas con retinoblastoma pertenece a áreas rurales, esto es un factor de riesgo dado que los centros especializados en RB, se localizan en grandes ciudades, ocasionándole al paciente un mayor tiempo de viaje para su traslado y de costos en transporte, los cuales en algunas ocasiones pueden afectar fuertemente la economía familiar. Pudiera ser que esta sea otra causa del alto número de pacientes que en países de bajos ingresos abandonan el tratamiento, en cambio en países de altos ingresos, el abandono de la terapia médica es casi nula.^{63,17,14}

En Guatemala se ha encontrado una asociación que suscita interés, a través de un estudio realizado en pacientes con retinoblastoma, se identificó que al menos la mitad de los pacientes provenía de un padre cuya profesión era la agricultura. Así pues, debido a que gran parte de las mutaciones de la línea germinal se originan del cromosoma paterno, pudiera ser el caso de una correlación existente entre estos. Se necesitan estudios adicionales para determinar una relación precisa. Nuevamente, los factores socioeconómicos influyen en cierta medida en el desarrollo del retinoblastoma en países de medianos y bajos ingresos.⁵⁴

El pronóstico del retinoblastoma expresa marcadas diferencias que son dependientes del nivel de ingresos por región.^{29,14} Así mismo, los aspectos culturales, la densidad de personal médico, la educación del entorno familiar, el ingreso nacional per cápita, el índice de desarrollo humano y estatus socioeconómico del individuo y del país marcan la gran brecha observada entre países.^{61,63,67} Los países de altos ingresos tienen un excelente pronóstico ya que todos los aspectos anteriores se han trabajado progresivamente hasta alcanzar un óptimo resultado. En cambio, en países de medianos y bajos ingresos los recursos son limitados en varios aspectos, por lo que el pronóstico de pacientes con retinoblastoma no es el ideal.⁶¹ Todo esto demuestra la necesidad de intervenciones y la implementación de estrategias nacionales para una mejor supervivencia de pacientes con retinoblastoma.^{63,14}

CONCLUSIONES

La incidencia del retinoblastoma es mucho mayor en LMICs y su mortalidad es también mucho mayor, esta combinación trágica provoca una gran disparidad en salud. El retinoblastoma es el tumor con mejor pronóstico en HIC, alcanzando una mortalidad tan baja como del 1%, pero en LICs puede alcanzar una mortalidad de hasta el 70%. En los HICs existen tratamientos especializados que permiten conservar el globo ocular e incluso permiten conservar su función, estos se basan en la prioridad de vida, conservación del globo, preservación de la agudeza visual y un resultado estéticamente favorable, en ese estricto orden.

En las neoplasias de la infancia, el lugar de origen es el factor de riesgo más importante para la supervivencia. El estatus socioeconómico, la distancia a los centros de atención especializada, el tiempo de latencia para el diagnóstico, el tiempo para el inicio del tratamiento, el nivel educativo de los padres, la edad al momento del diagnóstico y la etnia son factores de riesgo que modifican el pronóstico de los pacientes con esta enfermedad. Sin embargo, algunos países cuentan con sistemas de salud tan equitativos que el estatus socioeconómico, la etnia y la distancia a los centros de atención especializados no ejercen efecto alguno sobre el pronóstico de estos pacientes, como es el caso de Reino Unido.

El retinoblastoma suele presentarse como leucocoria, el color blanquecino observado en la pupila, junto con estrabismo. Esto es especialmente verdadero en el caso de los HIC, donde esta enfermedad suele diagnosticarse durante los estadios primarios. Pero en el caso de los LMICs, el retinoblastoma puede presentarse como proptosis, el abultamiento del ojo fuera de la órbita, signo que se asocia a enfermedad avanzada y con diseminación extraocular. El cribado para el retinoblastoma es posible; la creación de conciencia en la población general y en los médicos de atención primaria puede reducir el tiempo de latencia al diagnóstico y por tanto disminuir el estadio inicial al momento de diagnóstico.

Durante la revisión bibliográfica se encontró con el problema de que cada artículo recopilado describe diferentes clasificaciones, indicadores y protocolos terapéuticos, por lo que la comparación de los datos de estos se vuelve técnicamente dificultoso. Resulta necesario establecer un protocolo de estudio del retinoblastoma de manera internacional para poder realizar un análisis de los datos de forma global de manera más uniforme. Además, cada estudio realiza una descripción de datos de distintos periodos de tiempo y no todos los estudios toman la totalidad de su población para el análisis de estos.

El retinoblastoma es una neoplasia con mortalidad prevenible como se ha demostrado en países de ingresos altos, donde los pacientes gozan una mejor calidad de vida luego de ser diagnosticados y tratados, y en estos se presta mayor importancia a los efectos en la función visual a largo plazo. Ciertos países de bajos ingresos como Honduras han logrado

reducir la tasa de mortalidad mediante la creación de campañas de concientización social para la población en general y médicos de atención primaria. La reducción de la mortalidad por retinoblastoma se ha logrado mediante el fortalecimiento en infraestructura y abastecimiento de equipo especializado, así como la descentralización en servicios de salud. La telemedicina ha sido una herramienta útil que mejora el tratamiento del retinoblastoma alrededor del mundo, y su utilidad se ha visto resaltada durante la pandemia del COVID-19.

RECOMENDACIONES

Dado que en países de medianos y bajos ingresos se identificó un período de retraso amplio para el diagnóstico de niños con retinoblastoma, se recomienda a los Centros de Atención Primaria (CAP) y Puestos de Salud procedentes de áreas rurales, a implementar charlas educativas dirigidas a padres de familia y cuidadores sobre los primeros síntomas de sospecha del retinoblastoma, para evitar de esta forma la consulta tardía y las complicaciones subsecuentes.

A través de la realización de esta investigación, se identificó la escasez de estudios sobre el perfil clínico y socioeconómico y pronóstico de pacientes con retinoblastoma en Guatemala, por lo que se incentiva a los estudiantes de las diferentes universidades del país a efectuar futuras investigaciones para contar con datos actualizados que sean representativos a nivel nacional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dimaras H, Corson TW. Retinoblastoma, the visible CNS tumor: a review. *J Neurosci Res* [en línea]. 2019 Ene [citado 13 Jun 2021]; 97(1):29–44. doi: <https://doi.org/10.1002/jnr.24213>
2. Zhou Y, Cai S, Jin M, Jiang C, Xu N, Duan C, et al. Economic burden for retinoblastoma patients in China. *J Med Econ* [en línea]. 2020 Dic [citado 15 Jun 2021]; 23(12):1553–1557. doi: <https://doi.org/10.1080/13696998.2020.1831518>
3. Gupta H, Malaichamy S, Mallipatna A, Murugan S, Jeyabalan N, Suresh Babu V, et al. Retinoblastoma genetics screening and clinical management. *BMC Med Genomics* [en línea]. 2021 Jul [citado 22 Jun 2021]; 14(1):188-196. doi: <https://doi.org/10.1186/s12920-021-01034-6>
4. Mirzayev I, Gündüz AK, Biçer Ö, Tarlan B. The final diagnosis: retinoblastoma or pseudoretinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* [en línea]. 2021 Mayo-Jun [citado 28 Jun 2021]; 58 (3):161–167. doi: 10.3928/01913913-20210108-01
5. Kaewkhaw R, Rojanaporn D. Retinoblastoma: etiology, modeling, and treatment. *Cancers Basel* [en línea]. 2020 Ago [citado 03 Jul 2021]; 12(8):2304. doi:10.3390/cancers12082304
6. Skalet AH, Gombos DS, Gallie BL, Kim JW, Shields CL, Marr BP, et al. Screening children at risk for retinoblastoma: consensus report from the American Association of Ophthalmic Oncologists and Pathologists. *Ophthalmology* [en línea]. 2018 Mar [citado 20 Mayo 2021]; 125(3):453-458. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.09.001>
7. Tomar AS, Finger PT, Gallie B, Mallipatna A, Kivelä TT, Zhang C, et al. A Multicenter, International Collaborative Study for American Joint Committee on Cancer Staging of Retinoblastoma: Part I: Metastasis-Associated Mortality. *Ophthalmology* [en línea]. 2020 Dic [citado 25 Jun 2021]; 127(12):1719–1732 doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.05.050>
8. Rajeshuni N, Whittemore AS, Ludwig CA, Mruthyunjaya P, Moshfeghi DM. Racial, ethnic, and socioeconomic disparities in retinoblastoma enucleation: a population-based Study, SEER 18 2000-2014. *Am J Ophthalmol* [en línea]. 2019 Nov [citado 08 Jul 2021]; 207:215–223. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.04.015>
9. ul Islam Z, Arif M. Clinical Presentation in Retinoblastoma. *Ophthalmology Update* [en línea]. 2017 Abr-Jun [citado 14 Jun 2021]; 15(2):68-70. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=122706118&lang=es&site=ehost-live>
10. Global Retinoblastoma Study Group: Fabian ID, Abdallah E, Abdullahi SU, Abdulqader RA, Adamou Boubacar S, Ademola-Popoola DS, et al. Global retinoblastoma

- presentation and analysis by national income level. *JAMA Oncol* [en línea]. 2020 Mayo [citado 03 Jul 2021]; 6(5):685–695. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.6716
11. Reyna L. Creencias y prácticas de familiares de pacientes con retinoblastoma. [tesis Maestría en Oftalmología en línea]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2016. [citado 19 Jun 2021]. Disponible en: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_10070.pdf
 12. Machín E, Bermúdez V, Garicano C, Ortega Á, Rojas M, Ramírez P, et al. Retinoblastoma: un enfoque molecular, clínico y terapéutico. *Arch Venez de Farmacol y Ter* [en línea]. 2017 [citado 08 Mayo 2021]; 36:115-131. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=55954942003>
 13. Truong B, Green AL, Friedrich P, Ribeiro KB, Rodriguez-Galindo C. Ethnic, racial, and socioeconomic disparities in retinoblastoma. *Jama Pediatr* [en línea]. 2015 Oct [citado 10 Jul 2021]; 169(12):1096–1104. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.2360
 14. Chawla B, Kumar K, Singh AD. Influence of socioeconomic and cultural factors on retinoblastoma management. *Asia-Pacific J Oncol Nurs* [en línea]. 2017 Jul-Sept [citado 3 Jun 2021]; 4(3):187-190 doi: 10.4103/apjon.apjon_19_17.
 15. Green AL, Chintagumpala M, Krailo M, Langholz B, Albert D, Eagle R, et al. Correlation of insurance, race, and ethnicity with pathologic risk in a controlled retinoblastoma cohort: a Children’s Oncology Group Study. *Ophthalmology* [en línea]. 2016 Ago [citado 21 Jun 2021]; 123(8):1817–1823 doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.04.043>
 16. Kamihara J, Ma C, Fuentes Alabi SL, Garrido C, Frazier AL, Rodriguez-Galindo C, et al. Socioeconomic status and global variations in the incidence of neuroblastoma: call for support of population-based cancer registries in low-middle-income countries. *Pediatr Blood Cancer* [en línea]. 2017 Feb [citado 15 Mayo 2021]; 64(2):321–323. doi: <http://doi.wiley.com/10.1002/pbc.26244>
 17. Rahaman A, Tiffani DR. The Impact of socioeconomic factors in retinoblastoma. [en línea]. En: 1st EAI International Conference on Medical and Health Research; 2018 Nov 13-15; Padang, Indonesia: EIA. [citado 18 Mayo 2021] doi: 10.4108/eai.13-11-2018.228352
 18. The World Bank Group [en línea]. Washington, DC: The World Bank; 2021. [citado 13 Mayo 2021]; Data for Low income, Middle income, High income; [aprox. 3 pant.]. Disponible en: <https://data.worldbank.org/?locations=XM-XP-XD>
 19. Bowling B. *Kanski Oftalmología clínica: un enfoque sistemático*. 8 ed. Barcelona: Elsevier; 2016. Capítulo 12. Tumores de la retina neurosensorial; p. 497–505.
 20. Rosa R. Retina and Retinal Pigment Epithelium. En: *American Academy of Ophthalmology. Ophthalmic pathology and intraocular tumors*. San Francisco, CA: AAO; 2016. p. 121–151.

21. Delhiwala KS, Vadakkal IP, Mulay K, Khetan V, Wick MR. Retinoblastoma: an update. *Semin Diagn Pathol* [en línea]. 2016 Mayo [citado 17 Mayo 2021]; 33(3):133–140. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semdp.2015.10.007>
22. Kaiser P, Friedman N, Pineda R. *The Massachusetts eye and ear Infirmary Illustrated: Manual of Ophthalmology*. 4 ed. Massachusetts: Elsevier; 2014. Capítulo 10. Retina and Choroid; p. 485–497
23. Fabian ID, Reddy MA, Sagoo MS. Classification and staging of retinoblastoma. *Community Eye Health* [en línea]. 2018 [citado 12 Jun 2021]; 31(101):11–13. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5998397/#:~:text=In 2006%2C Chantada and colleagues, \(IRSS%3B Table.&text=It sub-classifies the disease,which has a poor prognosis.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5998397/#:~:text=In 2006%2C Chantada and colleagues, (IRSS%3B Table.&text=It sub-classifies the disease,which has a poor prognosis.)
24. Maitray A, Khetan V. Classification of retinoblastoma: evolution with time and the need for uniformity. *Oman J Ophthalmol* [en línea]. 2017 [citado 14 Jun 2021]; 10:133–134. Disponible en: <https://www.ojonline.org/text.asp?2017/10/3/133/216017>
25. Jagadeesan M, Khetan V, Mallipatna A. Genetic perspective of retinoblastoma: from present to future. *Indian J Ophthalmol* [en línea]. 2016 Mayo [citado 28 Mayo 2021]; 64:332–336. doi: 10.4103/0301-4738.185585
26. Folberg R. Ojo. En: Kumar V, Abbas A, Aster J, James A, editores. *Robbins y cotran: patología estructural y funcional*. 9 ed. España, Elsevier; 2015. p. 1339–1340.
27. Soliman SE, ElManhaly M, Dimaras H. Knowledge of genetics in familial retinoblastoma. *Ophthalmic Genet* [en línea]. 2017 Jul [citado 19 Jun 2021]; 38(3):226–232. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/13816810.2016.1195846>
28. Costakos DM. Eye disorders. En: Kliegman RM, Lye P, Bordini B, Toth H, Basel D, editores. *Nelson Pediatric Symptom-Based Diagnosis*. Wisconsin: Elsevier; 2017. Capítulo 32 p. 563–593
29. Jenkinson H. Retinoblastoma: diagnosis and management - the UK perspective. *Arch Dis Child* [en línea]. 2015 Mayo [citado 21 Jun 2021]; 100(11):1070–1075. doi: 10.1136/archdischild-2014-306208
30. Chawla B, Hasan F, Azad R, Seth R, Upadhyay AD, Pathy S, et al. Clinical presentation and survival of retinoblastoma in indian children. *Br J Ophthalmol* [en línea]. 2016 Jun [citado 13 Jun 2021]; 100(2): 172–178. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-306672
31. Manrique M, Akinbolue D, Madigan WP, Bregman J. Update on the treatment of retinoblastoma. *NeoReviews* [en línea]. 2021 Jul [citado 18 Ago 2021];22(7):e423–e435. doi: 10.1542/neo.22-7-e423
32. Ancona-Lezama D., Dalvin LA, Shields CL. Modern treatment of retinoblastoma: a 2020 review. *Indian J Ophthalmol* [en línea]. 2020 Oct [citado 23 Jun 2021]; 68(11):2356–2365. doi: 10.4103/ijo.IJO_721_20

33. Ghassemi F, Khodabande A. Risk definition and management strategies in retinoblastoma: current perspectives. *Clin Ophthalmol* [en línea]. 2015 Jun [citado 04 Jul 2021]; 9:985–994. doi: 10.2147/OPHTH.S59828
34. Amin S, AlJboor M, Toro MD, Rejdak R, Nowomiejska K, Nazzal R, et al. Management and outcomes of unilateral group D tumors in retinoblastoma. *Clin Ophthalmol* [en línea]. 2021 Ene [citado 10 Jul 2021]; 15:65–72. Disponible en: <https://www.dovepress.com/management-and-outcomes-of-unilateral-group-d-tumors-in-retinoblastoma-peer-reviewed-article-OPHTH>
35. Chawla B, Singh R. Recent advances and challenges in the management of retinoblastoma. *Indian J Ophthalmol* [en línea]. 2017 Feb [citado 14 Jul 2021]; 65(2):133–139. doi: 10.4103/ijo.IJO_883_16
36. Martínez-Sánchez M, Hernandez-Monge J, Rangel M, Olivares-Illana V. Retinoblastoma: from discovery to clinical management. *FEBS J* [en línea]. 2021 Mayo [citado 26 Jun 2021]. Epub ahead of print. doi: 10.1111/febs.16035
37. Singh G, Daniels AB. Disparities in retinoblastoma presentation, treatment, and outcomes in developed and less-developed countries. *Semin Ophthalmol* [en línea]. 2016 Abr [citado 04 Jun 2021]; 31(4):310–316. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/08820538.2016.1154177?journalCode=isio20>
38. Adhi M, Kashif S, Muhammed K, Siyal N. Clinical pattern of retinoblastoma in Pakistani population: review of 403 eyes in 295 patients. *J Pak Med Assoc* [en línea]. 2018 Mar [citado 27 Jun 2021]; 68(3):376–379. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29540871/>
39. Li SY, Chen SCC, Tsai CF, Sheu SM, Yeh JJ, Tsai C. Incidence and survival of retinoblastoma in Taiwan: a nationwide population-based study 1998-2011. *Br J Ophthalmol* [en línea]. 2016 Jun [citado 27 Jun 2021]; 100(6):839–842. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307211
40. Waddell KM, Kagame K, Ndamira A, Twinamasiko A, Picton SV, Simmons IG, et al. Clinical features and survival among children with retinoblastoma in Uganda. *Br J Ophthalmol* [en línea]. 2015 Feb [citado 12 Mayo 2021]; 99(3):387–390. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305564
41. Shah PK. Commentary: the challenges of treating retinoblastoma in India. *Indian J Ophthalmol* [en línea]. 2019 Dic [citado 8 Jun 2021]; 67(12):2004. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31755438/>
42. Pant G, Verma N, Kumar A, Pooniya V, Gupta SK. Outcome of extraocular retinoblastoma in a resource limited center from low middle income country. *Pediatr Hematol Oncol* [en línea]. 2017 Nov [citado 24 Mayo 2021]; 34(8):419–424. doi: 10.1080/08880018.2017.1422060

43. Rojanaporn D, Attaseth T, Dieosuthichat W, Leelawongs K, Pakakasama S, Anurathapan U, et al. Clinical presentations and outcomes of retinoblastoma patients in relation to the advent of new multimodal treatments: a 12-year report from single tertiary referral institute in Thailand. *J Ophthalmol* [en línea]. 2020 Sept [citado 24 Mayo 2021]; 4231841. doi: 10.1155/2020/4231841
44. Gao J, Zeng J, Guo B, He W, Chen J, Lu F, et al. Clinical presentation and treatment outcome of retinoblastoma in children of South Western China. *Medicina (Baltimore)* [en línea]. 2016 Oct [citado 25 Mayo 2021]; 95(42): e5204. doi: 10.1097/MD.0000000000005204
45. Traoré F, Sylla F, Togo B, Kamaté B, Diabaté K, Diakité AA, et al. Treatment of retinoblastoma in Sub-Saharan Africa: experience of the paediatric oncology unit at Gabriel Toure Teaching Hospital and the Institute of African Tropical Ophthalmology, Bamako, Mali. *Pediatr Blood Cancer* [en línea]. 2018 Ago [citado 17 Jun 2021];65(8): e27101. doi: 10.1002/pbc.27101
46. Fernandes AG, Pollock BD, Rabito FA. Retinoblastoma in the United States: a 40-year incidence and survival analysis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* [en línea]. 2018 Mayo [citado 10 Jun 2021]; 55(3):182–188. doi: 10.3928/01913913-20171116-03
47. Guzman C PC, Cordoba MA, Godoy N, Castaño A, Ribeiro KB, Moreno F, et al. Childhood cancer in Latin America: from detection to palliative care and survivorship. *Cancer Epidemiol* [en línea]. 2021 Abr [citado 25 Jun 2021]; 71:101837. doi: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2020.101837>
48. Erdmann F, Li T, Luta G, Giddings BM, Torres Alvarado G, Stelianova-Foucher E, et al. Incidence of childhood cancer in Costa Rica, 2000–2014: an international perspective. *Cancer Epidemiol* [en línea]. 2018 Oct [citado 3 Jul 2021]; 56:21–30. doi: 10.1016/j.canep.2018.07.004
49. Alvarez E, Seppa M, Rivas S, Fuentes L, Valverde P, Antillón-Klussmann F, et al. Improvement in treatment abandonment in pediatric patients with cancer in Guatemala. *Pediatr Blood Cancer* [en línea]. 2017 Oct [citado 21 Mayo 2021]; 64: e26560. doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.26560>
50. Villanueva G, Blanco J, Rivas S, Molina AL, Lopez N, Fuentes AL, et al. Nutritional status at diagnosis of cancer in children and adolescents in Guatemala and its relationship to socioeconomic disadvantage: a retrospective cohort study. *Pediatr Blood Cancer* [en línea]. 2019 Jun [citado 21 Mayo 2021]. 66(6): e27647. doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.27647>
51. Mattosinho C, Moura AT, Grigorovski N, Araújo LH, Ferman S, Ribeiro K. Socioeconomic status and retinoblastoma survival: experience of a tertiary cancer center in Brazil. *Pediatr Blood Cancer* [en línea]. 2020 Ene [citado 2 Jun 2021]; 68(1): e28757. doi: doi.org/10.1002/pbc.28757

52. Selistre SGA, Maestri MK, Santos-Silva P, Schüler-Faccini L, Guimarães LSP, Giacomazzi J, et al. Retinoblastoma in a pediatric oncology reference center in Southern Brazil. *BMC Pediatr* [en línea]. 2016 Abr [citado 2 Jun 2021]; 16(48):1–9. doi: 10.1186/s12887-016-0579-9
53. Lin C, Aguilar L, Meza M, Cardoza M, Recancof C. Incidence of retinoblastoma from 1997 to 2005 in Guatemala. *Vis Pan-Am* [en línea]. 2006 Dic [citado 11 Abr 2021]; 5(4):12–13. Disponible en: https://pao.org/wp-content/uploads/2018/11/5.4_vpa.pdf
54. Dean M, Bendfeldt G, Lou H, Giron V, Garrido C, Valverde P, et al. Increased incidence and disparity of diagnosis of retinoblastoma patients in Guatemala. *Cancer Lett* [en línea]. 2014 Ago [citado 11 Abr 2021]; 351(1):59–63. doi: 10.1016/j.canlet.2014.04.023
55. Cerecedo Díaz F, López Aguilar E, Rivera Márquez H, Arias Gómez J, Ramírez Santarita F, Rodríguez Cruz M. Survival and clinical features of retinoblastoma. *An Pediatr (Barc)* [en línea]. 2003 Ene [citado 11 Ago 2021]; 58(1):3–9. doi: 10.1016/S1695-4033(03)77983-1
56. Peña A, Sosa M, López BV, Hode RS, Fú L, Martínez R. et al. Diagnóstico tardíos de retinoblastoma en Honduras. *Honduras Pediátrica* [en línea]. 2003 Ene-Abr [citado 11 Ago 2021]; 23(1):1–5. Disponible en: <http://cidbimena.desastres.hn/RHP/pdf/2003/pdf/Vol23-1-2003-3.pdf>
57. Bourkiza R, Cumberland P, Fabian ID, Abeysekera H, Parulekar M, Sagoo MS, et al. Role of ethnicity and socioeconomic status (SES) in the presentation of retinoblastoma: findings from the UK. *BMJ Open Ophthalmol* [en línea]. 2020 Mayo [citado 3 Mar 2021]; 5(1): e000415. doi: 10.1136/bmjophth-2019-000415
58. Youlden DR, Baade PD, Hallahan AR, Valery PC, Green AC, Aitken JF. Conditional survival estimates for childhood cancer in Australia, 2002–2011: a population-based study. *Cancer Epidemiol* [en línea]. 2015 Mar [citado 22 Jul 2021]; 39(3):394–400. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877782115000442>
59. Youlden DR, Baade PD, Green AC, Valery PC, Moore AS, Aitken JF. The incidence of childhood cancer in Australia, 1983–2015, and projections to 2035. *Med J Aust* [en línea]. 2020 Feb [citado 22 Jul 2021]; 212(3):113–120. doi: 10.5694/mja2.50456
60. Singh U, Katoch D, Kaur S, Dogra MR, Bansal D, Kapoor R. Retinoblastoma: a sixteen-year review of the presentation, treatment, and outcome from a tertiary care institute in Northern India. *Ocul Oncol Pathol* [en línea]. 2018 Ene [citado 20 Mayo 2021]; 4(1):23–32. doi: 10.1159/000477408
61. Tomar AS, Finger PT, Gallie B, Kivelä TT, Mallipatna A, Zhang C, et al. Global retinoblastoma treatment outcomes: association with national income level. *Ophthalmology* [en línea]. 2021 Mayo [citado 14 Mar 2021]; 128(5):740–753. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.09.032

62. Prajantawanich K, Sanpakit K, Narkbunnam N, Vathana N, Takpradit C, Phuakpet K, et al. Clinical outcomes and prognostic of Thai retinoblastoma patients. *Pediatr Int* [en línea]. 2020 Oct [citado 18 Jul 2021]; 63(6):671–677. doi:10.1111/ped.14498
63. Zimmermann-Paiz MA. Características clínicas y epidemiológicas del retinoblastoma en Guatemala. *Mex Oftalmol* [en línea]. 2007 Sept-Oct [citado 14 Mar 2021];81(5):267–271. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=17382#:~:text=Introducción%3A>
64. Bregni Zelaya M. Perfil de pacientes con diagnóstico de retinoblastoma: estudio realizado con pacientes clasificados en el grado E del Sistema Internacional de Retinoblastoma y el grado V de Reese-Ellsworth, en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP), 2007-2011, Guatemala. [tesis Médico y Cirujano en línea]. Guatemala: Universidad Rafael Landívar, Facultad de Ciencias de la Salud; 2012. [citado 18 Jun 2021]. Disponible en: <http://bibliod.url.edu.gt/Tesis/2012/09/03/Bregni-Maria.pdf>
65. Waddell K, Matua M, Bidwell C, Atwine R, Onyango J, Picton S V., et al. A ten-year study of retinoblastoma in Uganda: an approach to improving outcome with limited resources. *Cancer Epidemiol* [en línea]. 2021 Abr [citado 14 Jun 2021]; 71:101777. doi: 10.1016/j.canep.2020.101777
66. Canturk S, Qaddoumi I, Khetan V, Ma Z, Furmanchuk A, Antoneli CB, et al. Survival of retinoblastoma in less-developed countries impact of socioeconomic and health-related indicators. *Br J Ophthalmol* [en línea]. 2010 Nov [citado 11 Abr 2021]; 94(11):1432–1436. doi:10.1136/bjo.2009.168062
67. Ferman S, Lima FFDS, Lage CRS, da Hora SS, Vianna DT, Thuler LC. Preventing treatment abandonment for children with solid tumors: a single-center experience in Brazil. *Pediatr Blood Cancer* [en línea]. 2019 Jul [citado 23 Jun 2021]; 66(7): e27724. doi: 10.1002/pbc.27724
68. Xiao W, Ye H, Zeng H, Tang L, Chen R, Gao Y, et al. Associations among socioeconomic factors, lag time, and high-risk histopathologic features in eyes primarily enucleated for retinoblastoma. *Curr Eye Res* [en línea]. 2019 Jun [citado 25 Jun 2021]; 44(10):1144–1149. doi: 10.1080/02713683.2019.1623898
69. Mattosinho CCS, Moura ATMS, Oigman G, Ferman SE, Grigorovski N. Time to diagnosis of retinoblastoma in Latin America: a systematic review. *Pediatr Hematol Oncol* [en línea]. 2019 Mar [citado 9 Jun 2021]; 36(2):55–72. doi: 10.1080/08880018.2019.1605432
70. Lansingh VC, Eckert KA, Haik BG, Phillipps BX, Bosch-Canto V, Leal-Leal C, et al. Retinoblastoma in Mexico: part I. A review of general knowledge of the disease, diagnosis, and management. *Bol Med Hosp Infant Mex* [en línea]. 2015 Sept-Oct [citado 24 Jul 2021]; 72(5):299–306. doi: 10.1016/j.bmhimx.2015.09.001

71. Janic A, Kimani K, Olembo I, Dimaras H. Lessons for patient engagement in research in low- and middle-income countries. *Ophthalmol Ther* [en línea]. 2020 Mar [citado 23 Jun 2021]; 9(2):221–229. doi: <https://doi.org/10.1007/s40123-020-00246-w>
72. Zabih W, Thota AB, Mbah G, Freccero P, Gupta S, Denburg AE. Interventions to improve early detection of childhood cancer in low- and middle-income countries: a systematic review. *Pediatr Blood Cancer* [en línea]. 2020 Dic [citado 23 Jun 2021]; 67(12): e28761. doi: 10.1002/pbc.28761
73. Chintagumpala M. Retinoblastoma in low- and middle-income countries. *Pediatr Hematol Oncol* [en línea]. 2019 Mar [citado 28 Mar 2021]; 36(2):53–54. doi: 10.1080/08880018.2019.1624903
74. Fabian ID, Stacey AW, Foster A, Kivelä TT, Munier FL, Keren-Froim N, et al. Travel burden and clinical presentation of retinoblastoma: analysis of 1024 patients from 43 African countries and 518 patients from 40 European countries. *Br J Ophthalmol* [en línea]. 2020 Sept [citado 17 Jun 2021]; 316613. Online ahead of print doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-316613
75. Elzomor H, Taha H, Aleieldin A, Nour R, Zaghloul MS, Fawzi M, et al. High-risk retinoblastoma: prevalence and success of treatment in developing countries. *Ophthalmic Genet* [en línea]. 2015 Mayo [citado 27 Mayo 2021]; 36(3):287–289. doi: 10.3109/13816810.2015.101624
76. Yousef YA, Al-Nawaiseh I, Mehayar M, Sultan I, Al-Hussaini M, Jaradat I, et al. How telemedicine and centralized care changed the natural history of retinoblastoma in a developing country: analysis of 478 patients. *Ophthalmology* [en línea]. 2021 Ene [citado 12 Mar 2021]; 128(1):130–137. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.07.026

ANEXOS

ANEXO 1. Matriz del tipo de artículos utilizados según tipo de estudio.

Tabla 1. Matriz del tipo de artículos utilizados según tipo de estudio

| Tipo de estudio | Término utilizado | Número de artículos |
|--|--|----------------------------|
| Todos los artículos revisados | ---- | 4781 |
| Artículos utilizados | ---- | 76 |
| Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados | Retinoblastoma AND Socioeconomic Factors | 3 |
| Revisión sistemática de estudios de cohorte | ---- | 0 |
| Cohorte | Retinoblastoma AND Developing Countries AND Developed Countries Retinoblastoma AND Prognosis AND Survival | 3 |
| Transversal descriptivo | Retinoblastoma AND Signs and Symptoms Retinoblastoma AND Socioeconomic Factors Retinoblastoma AND Cultural Factors Retinoblastoma AND Developing Countries AND Developed Countries Retinoblastoma AND Prognosis AND Survival Retinoblastoma AND Socioeconomic Factors Retinoblastoma AND Signs and Symptoms Retinoblastoma AND Developing Countries AND Developed Countries | 51 |
| Casos y controles | Retinoblastoma AND Prognosis AND Survival Retinoblastoma AND Signs and Symptoms | 6 |
| Literatura gris | Retinoblastoma & Guatemala | 8 |
| Revisión bibliográfica | Retinoblastoma & definición Retinoblastoma & etiología | 5 |

Fuente: Elaboración propia.

ANEXO 2. Matriz consolidativa de descriptores utilizados.

Tabla 2. Matriz consolidativa de descriptores utilizados.

| Buscadores | Términos utilizados y operadores lógicos | | | |
|---------------|--|----------|---|----------|
| | Español | Cantidad | Inglés | Cantidad |
| Hinari | Retinoblastoma AND Guatemala | 47 | Retinoblastoma AND Signs and Symptoms | 526 |
| | | | Retinoblastoma AND Socioeconomic Factors | 338 |
| | | | Retinoblastoma AND Cultural Factors | 120 |
| | | | Retinoblastoma AND Developing Countries AND Developed Countries | 821 |
| | | | Retinoblastoma AND Prognosis AND Survival | 2795 |
| PubMed | Retinoblastoma AND Guatemala | 5 | Retinoblastoma AND Socioeconomic Factors | 29 |
| | | | Retinoblastoma AND Signs and Symptoms | 83 |
| | | | Retinoblastoma AND Developing Countries AND Developed Countries | 15 |
| TESME | Retinoblastoma AND Guatemala | 2 | | |

Fuente: Elaboración propia.

ANEXO 3. Matriz consolidativa de literatura gris utilizada.

Tabla 3. Matriz consolidativa de literatura gris utilizada.

| Tema del libro/tesis | Acceso | Localización (en línea) | Total de libros/documentos | Número de documentos utilizados |
|--|---------------------|--|-----------------------------------|--|
| <i>Creencias y prácticas de los familiares de pacientes con retinoblastoma</i> | TESME | http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_10070.pdf | 1 | 1 |
| <i>Perfil de pacientes con diagnóstico de retinoblastoma. Estudio realizado con pacientes clasificados en el grado E del Sistema Internacional de Retinoblastoma y el grado V de Reese-Ellsworth, en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP), 2007 - 2011, Guatemala</i> | Tesario virtual URL | http://bibliod.url.edu.gt/Tesis/2012/09/03/Bregni-Maria.pdf Contenido de Tesis (PDF) | 1 | 1 |
| Libro de texto Oftalmología | ----- | ----- | ----- | 3 |
| Libro de texto Pediatría | ----- | ----- | ----- | 1 |
| Libro de texto Patología | ----- | ----- | ----- | 1 |

Fuente: Elaboración propia.

ANEXO 4. Clasificación de Retinoblastoma Intraocular Internacional y clasificación de Retinoblastoma Intraocular

Tabla 4. Clasificación de Retinoblastoma Intraocular Internacional y clasificación de Retinoblastoma Intraocular

| | Clasificación de Retinoblastoma Intraocular Internacional | Clasificación de Retinoblastoma Intraocular |
|------------------------------|--|---|
| Grupo A (riesgo muy bajo) | Todos los tumores son ≤ 3 mm, se encuentran en la retina y están al menos a 3mm de la fovea y 1.5mm del nervio óptico. No se evidencian siembras subretineanas o vítreas. | Tumor ≤ 3 mm en dimensión basal o espesor. |
| Grupo B (riesgo bajo) | Ojos sin siembras subretineanas o vítreas, con tumor de cualquier tamaño y localización. Líquido subretineano ≤ 5 mm en la base del tumor. | Tumor >3 mm o, tumor en mácula, yuxtapapilar o acumulación de líquido subretineano ≤ 3 mm del margen del tumor. |
| Grupo C (riesgo moderado) | Ojos con siembras focales vítreas o subretineanas de cualquier tamaño y localización. Toda siembra debe ser local, fina y limitada, teóricamente tratable con una placa radioactiva. Puede haber hasta 1 cuadrante con líquido subretineano. | Retinoblastoma con: <ul style="list-style-type: none"> • Siembras vítreas a ≤ 3mm del tumor • Siembras subretineanas a ≤ 3mm del tumor • O la combinación de las anteriores |
| Grupo D (Alto riesgo) | Ojos con siembras difusas subretineanas o vítreas y/o tumor masivo exofítico o endofítico. Ojos con siembras más extensas que en la categoría C. Enfermedad diseminada intraocular masiva y/o difusa, incluyendo enfermedad exofítica y desprendimiento de retina de >1 cuadrante. | Retinoblastoma con: <ul style="list-style-type: none"> • Siembras vítreas a >3mm del tumor • Siembras subretineanas a >3mm del tumor. • O la combinación de las anteriores |
| Grupo E (Riesgo muy alto) | Ojos destruidos anatómicamente o funcionalmente, con al menos una de las siguientes: glaucoma neovascular irreversible, hemorragia intraocular masiva, celulitis óptica aséptica, tumor en cámara anterior, tumor en contacto con el cristalino, retinoblastoma infiltrante difuso o tisis o pretisis. | <ul style="list-style-type: none"> • Retinoblastoma extenso ocupando $>50\%$ del globo o con • Glaucoma neovascular • Hemorragia en la cámara anterior, vítreo o espacio subretineano que produzca opacidad de los medios • Invasión del nervio óptico poslaminar, coroides, esclera, órbita o cámara anterior. |

Fuente: Elaboración propia con datos recolectados de la Community Eye Health Journal.²³

ANEXO 5. Sistema de Estadaje de Retinoblastoma Internacional

Tabla 5. Sistema de Estadaje de Retinoblastoma Internacional

| Sistema de Estadaje de Retinoblastoma Internacional | |
|--|---|
| Estadio | Descripción clínica |
| 0 | Paciente tratado conservadoramente. |
| I | Ojo enucleado, completamente reseccionado histológicamente. |
| II | Ojo enucleado, con tumor residual microscópico |
| III | Extensión regional |
| a | Enfermedad orbitaria evidente |
| b | Extensión a nódulo linfático cervical o preauricular |
| IV | Enfermedad metastásica |
| a | Metástasis hematógena 1 Lesiones simples 2 Lesiones múltiples |
| b | Extensión a sistema nervioso central 1 Lesión prequiasmática 2 Masa en el sistema nervioso central 3 Enfermedad en LCR y leptomeninges |

Fuente: Elaboración propia con datos recolectados de la Community Eye Health Journal. ²³

COMPLEMENTARIOS

Siglarío

RB retinoblastoma

HICs países de altos ingresos

UMICs países de ingresos medios-altos

MICs países de medianos ingresos

LICs países de bajos ingresos

LMICs países de bajos y medianos ingresos

IRSS sistema internacional de estadificación del retinoblastoma

R-E escala de Reese y Ellsworth

AJCC American Joint Committee on Cancer

T tumor primario

N nódulos linfáticos

M metástasis

RB1 gen supresor de tumores del Retinoblastoma 1

pRb fosfoproteína nuclear

ICRB clasificación internacional de retinoblastoma

IVC quimioterapia intravenosa

VEC vincristina, etopósida y carboplatina

IAC quimioterapia intraarterial

IvitC quimioterapia intravítrea

EBRT radioterapia de haz externo

INCA Brazilian National Institute of Cancer

TTD tiempo de latencia al diagnóstico

TTT tiempo para el tratamiento