

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a large, circular emblem in the background. It features a central figure of a man on horseback, likely a saint or historical figure, surrounded by various heraldic symbols including castles, a lion, and a crown. The Latin motto "CETERAS ORBIS CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COACTEMALENSIS INTER" is inscribed around the perimeter of the seal.

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A UN  
DIAGNÓSTICO TEMPRANO VS DIAGNÓSTICO TARDÍO  
EN PACIENTES CON RETINOBLASTOMA**

**MARÍA JOSÉ ARMIRA PAZ**

**Tesis**

**Presentada ante las autoridades de la  
Escuela de Estudios de Postgrado de la  
Facultad de Ciencias Médicas**

**Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría  
Para obtener el grado de**

**Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría**

**Agosto 2021**



ESCUELA DE  
ESTUDIOS DE  
POSTGRADO

# Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.358.2021

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): María José Armira Paz

Registro Académico No.: 200710369

No. de CUI: 2719603290101

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Pediatría**, el trabajo de TESIS **FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A UN DIAGNÓSTICO TEMPRANO VS DIAGNÓSTICO TARDÍO EN PACIENTES CON RETINOBLASTOMA**

Que fue asesorado por: Dr. Erick Mauricio Castellanos A.

Y revisado por: Dr. Mario Herrera Castellanos, MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **Agosto 2021**

Guatemala, 23 de julio de 2021.

  
JULIO 26, 2021  
Dr. Rigoberto Velásquez Paz, MSc.  
Director  
Escuela de Estudios de Postgrado

  
Dr. José Arnoldo Saenz Morales, MPA  
Coordinador General  
Programa de Maestrías y Especialidades



/dlsr

Guatemala, 15 de julio del 2020

Doctor

Francisco José Montiel Viesca MSc.

**Docente Responsable**

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría

Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

Hospital Roosevelt

Estimado Doctor Montiel:

Por este medio informo que he **ASESORADO** a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **MARÍA JOSÉ ARMIRA PAZ** carne **200710369** de la carrera Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el cual se titula: **Factores de Riesgo asociados a un diagnóstico temprano Vrs. Diagnóstico tardío en pacientes con Retinoblastoma.**

Luego de la asesoría, hago constar que la Dra. **MARÍA JOSÉ ARMIRA PAZ**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el dictamen positivo sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,



Dr. Erick Mauricio Castellanos A.

**Asesor**

Guatemala, 02 de julio del 2020

Doctor

Francisco José Montiel Viesca MSc.

**Docente Responsable**

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría

Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

Hospital Roosevelt

Estimado Doctor Montiel:

Por este medio informo que he **REVISADO** a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **MARÍA JOSÉ ARMIRA PAZ** carne **200710369** de la carrera Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el cual se titula: **Factores de Riesgo asociados a un diagnóstico temprano Vrs. Diagnóstico tardío en pacientes con Retinoblastoma.**

Luego de la revisión, hago constar que la Dra. **MARÍA JOSÉ ARMIRA PAZ**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el dictamen positivo sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,



Dr. Mario Herrera Castellanos, MSc.  
**Revisor**



Doctor  
**Francisco José Montiel Viesca, MSc**  
Docente Responsable  
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría  
Hospital Roosevelt

Doctor Montiel Viesca:

Para su conocimiento y efecto correspondiente le informo que se revisó el informe final de la médica residente:

## MARÍA JOSÉ ARMIRA PAZ

De la Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, registro académico 200710369.  
Por lo cual se determina Autorizar solicitud de examen privado, con el tema de investigación:

**“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A UN DIAGNÓSTICO TEMPRANO VS  
DIAGNÓSTICO TARDÍO EN PACIENTES CON RETINOBLASTOMA”**

**“ID Y ENSEÑAD A TODOS”**

  
Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz, MSc.  
Responsable  
Unidad de Tesis  
Escuela de Estudios de Postgrado

c.c. Archivo  
LARC/karin --

## INDICE DE CONTENIDOS

	PÁGINA
RESUMEN	i
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	2
III. OBJETIVOS	15
IV. MATERIALES Y METODOS	16
V. RESULTADOS	27
VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS	37
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	45
VIII. ANEXOS	48

## INDICE DE TABLAS

	PÁGINA
TABLA 1	29
TABLA 2	30
TABLA 3	31
TABLA 4	32
TABLA 5	33
TABLA 6	34
TABLA 7	35
TABLA 8	37
TABLA 9	38
TABLA 10	38
TABLA 11	39
TABLA 12	40
TABLA 13	40
TABLA 14	41
TABLA 15	42

## INDICE DE GRÁFICAS

	PÁGINA
GRÁFICA 1	29
GRÁFICA 2	30
GRÁFICA 3	31
GRÁFICA 4	32
GRÁFICA 5	33
GRÁFICA 6	34
GRÁFICA 7	35

## **RESUMEN**

**Introducción:** El retinoblastoma es el tumor, más común y maligno, que aparece en la retina y representa alrededor del 4% de todas las malignidades pediátricas, se produce en aproximadamente 1 de cada 20 000 recién nacidos vivos. Aunque puede ocurrir a cualquier edad, se presenta con mayor frecuencia en niños menores de 5 años. La mayoría de los niños con Retinoblastoma (> 95%) en USA sobreviven a su malignidad, mientras que alrededor del mundo solo un 50%. La pobre sobrevivencia se debe a la detección tardía; a menudo con invasión a orbita o metástasis. **Objetivo:** Determinar los Factores de Riesgo asociados a un diagnóstico Tardío de Retinoblastoma en los pacientes atendidos en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica. **Población y Métodos:** Se presenta un estudio analítico de riesgo, tipo observacional de casos y controles, retrospectivo y de corte longitudinal. Este se llevó a cabo en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, cuya población objetivo fueron todos los pacientes con diagnóstico de Retinoblastoma, de enero 2013 a diciembre 2015. Cada paciente fue clasificado en 2 grupos: Casos - pacientes con diagnóstico Tardío de Retinoblastoma (más de 24 semanas del inicio del primer síntoma) y Controles – pacientes con diagnóstico Temprano de Retinoblastoma (menos de 24 semanas del inicio del primer síntoma). Los datos se obtuvieron de los expedientes clínicos de cada paciente. **Resultados:** Se encontraron un total de 63 pacientes, de estos 33 casos y 30 controles. Encontrándose un 64% de pacientes femeninas con diagnóstico tardío comparado con un 36% de pacientes masculinos ( $P=0.57$ ). Afectando principalmente a los pacientes < 3 años (67% de casos) ( $P=1$ ). El 70% de los Casos Tardíos fueron pacientes Indígenas y el 30% se trató de pacientes ladinos ( $P=0.010$ ). Además se encontró que el 76% de los pacientes con diagnóstico tardío presentaron estadios avanzados de la enfermedad (30% Estadio IV, 46% Estadio V). **Conclusiones:** Los factores de riesgo para un diagnóstico Tardío de Retinoblastoma un nivel socioeconómico bajo, el médico con el que se realice la primera consulta se trate de un médico no especialista, pacientes pertenecientes a la etnia indígena, y una mayor distancia (>10 km) al centro o puesto de salud más cercano. Además se encontró que la mayoría de los pacientes con un diagnóstico tardío presentaban estadios avanzados de la enfermedad (Estadio IV y V). El signo inicial determinado por los padres fue la Leucocoria seguido por el Exoftalmos. Por lo que es importante el conocimiento del personal de salud así como de la comunidad en general sobre el reconocimiento de signos tempranos de la enfermedad, para su diagnóstico y tratamiento temprano, a fin de salvar la visión y evitar la mortalidad de estos pacientes.

## **I. INTRODUCCIÓN**

El Retinoblastoma es el cáncer ocular más frecuente en la edad pediátrica. Esta neoplasia puede tener presentación unilateral, bilateral o trilateral, ser único o multicéntrico y ser esporádico o hereditario.

Para determinar conducta terapéutica y pronóstico existen dos tipos de estadificación que son complementarias la primera de Reese-Ellsworth y la de Howarth-Pratt (de St. Jude).

Al momento del diagnóstico ya sea histopatológico o bien por fondo de ojo, este último debe ser sustentado por oftalmólogo experimentado en Retinoblastoma.

Se ha descrito una mayor incidencia en los países en vías de desarrollo, en relación con los países del primer mundo. En países en vías de desarrollo se describe una conducta más agresiva del tumor y probablemente sea secundario al diagnóstico tardío de los pacientes, ya que usualmente el paciente es llevado a consulta cuando la enfermedad ha alcanzado diseminación extraocular, lo cual condiciona un estadio más avanzado en la enfermedad, que marca la diferencia en el porcentaje de supervivencia de estos pacientes. En países desarrollados se describe hasta un 90% de curación, no así en países en vías de desarrollo donde el mayor porcentaje de pacientes deben ser sometidos a enucleación con obvia pérdida de la visión, así como aumento en la mortalidad en pacientes con enfermedad extraocular.

Debido a la importancia de los órganos de la visión que son afectados por esta neoplasia, es vital su diagnóstico temprano, para tener como principal objetivo evitar la mortalidad, y como segundo objetivo conseguir la preservación de la visión, para un adecuado desarrollo físico, mental y emocional de los niños afectados. Por lo que el fin último de este estudio es concientizar a la población médica sobre la importancia de un adecuado chequeo, y pronta referencia de los pacientes afectados.

## **II. ANTECEDENTES**

### **Factores de Riesgo asociados a un Diagnóstico Temprano vrs Diagnóstico Tardío de Retinoblastoma.**

Retinoblastoma es la causa más común de malignidad intraocular en los niños. Aunque, es un tumor no muy frecuente que corresponde a un 3% de todas las malignidades en niños en los países desarrollados. Hay evidencia indirecta que puede ser más frecuente en ciertas áreas en desarrollo como América Latina, África e India. En estas áreas, el retinoblastoma es usualmente el tumor sólido más frecuentemente visto en las unidades pediátricas oncológicas. En este entorno, el retinoblastoma es diagnosticado de forma tardía, usualmente cuando existe diseminación extraocular y el pronóstico es malo. Una referencia tardía puede atribuirse al diagnóstico tardío.

La diseminación extraocular de retinoblastoma (estadio II, III y IV) ocurre más frecuentemente en áreas en desarrollo, conllevando a un peor pronóstico de los pacientes con retinoblastoma. Se ha demostrado en algunos estudios que referir tardíamente (más de seis meses) se correlaciona a extensión extraocular y mal pronóstico.

Variaciones regionales y la accesibilidad a la red de salud juegan un rol en el diagnóstico tardío de los niños con tumores sólidos. El incremento significativo de riesgo para enfermedad extraocular en niños de familias sin servicios de salud y aquellos que viven en áreas rurales pueden reflejar una accesibilidad limitada a los servicios de salud de nuestra población.

### **Retinoblastoma en el mundo**

Pawlak reportó en 1975 que Brasil tenía una alta incidencia de retinoblastoma comparado con EEUU. En estudios poblacionales, el retinoblastoma ha sido reportado como más común en países en vías de desarrollo comparado con países industrializados. Reportes de India y África han identificado una alta prevalencia de retinoblastoma, con una incidencia de 6-8 por millón (3 veces más frecuente que EEUU). En Latinoamérica, Argentina han reportado incidencias mayores que las del hemisferio del norte. Gómez-Martínez reportó 412 pacientes de México con

retinoblastoma (1972-1994). Veinticinco por ciento eran bilaterales con una alta incidencia de metástasis extraoculares.

### Retinoblastoma en Centro América

En países en vías de desarrollo, se reportó una alta incidencia de tumores esporádicos o no hereditarios 85%. No se conocen las causas de la variación geográfica en la incidencia de retinoblastoma. Varios autores sugieren que exposiciones a agentes infecciosos o noxas del ambiente pueden causar mutaciones somáticas del gen Rb intra útero o durante la infancia (pero no mutaciones heredadas).

En un estudio retrospectivo de Guatemala sobre cáncer pediátrico reportó el retinoblastoma en 3er lugar después de leucemia y enfermedad de Hodgkin. El 89% de los casos fueron esporádicos (comunicación personal, SLF). En pacientes entre las edades 0-13 años, 38 casos fueron retinoblastoma, de 426 casos de cáncer. Veintiocho de 38 (74%) fueron diagnosticados entre las edades de 2 y 8 años. Esta distribución etaria es muy diferente a la de países industrializados donde la mayoría de niños son diagnosticados antes de la edad de 3 años. Una alta proporción de pacientes tenían enfermedad intracraneana (13 de 38 pacientes de Guatemala), y murieron todos. Diecisiete de 25 del total (68%) están vivos luego de tratamiento (cirugía, quimioterapia y/o radioterapia). La sobrevida fue de 55%, mucho menor que la de países industrializados (>90%).

Es por eso la importancia de estudiar las diferencias y beneficios de un diagnóstico temprano vs un diagnóstico tardío de Retinoblastoma en pacientes atendidos en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica.

## MARCO TEORÍCO

### **HISTORIA**

La primera descripción en la literatura de un tumor semejante al retinoblastoma fue de Petrus Pawius de Amsterdam en 1597. Describe un niño de 3 años con un gran tumor en el ojo izquierdo. La invasión maligna de la órbita, de la región temporal y la extensión intracraneal, sugieren un retinoblastoma no tratado. El tumor fue descrito como “Lleno con una sustancia similar al tejido cerebral mezclado con sangre espesa y con piedras machacadas”.

Durante los 150 años siguientes son muy pocos los casos de retinoblastoma encontrados en la literatura. Es en 1767 según Dunphy cuando Hayes describe un tumor bilateral en una niña de 3 años realizando la primera descripción del llamado “ojo de gato amaurotíco”. Aunque otros historiadores atribuyen dicho término a George Joseph Beer de Viena que lo enfatiza como signo diagnóstico.

A través del curso de la historia el retinoblastoma ha recibido distintas denominaciones, según los avances histológicos. En 1805, William Hey, acuña el término de “Fungus haematodes”, para describir un tumor extremadamente vascular que encontraba en los miembros pero también afectaba al globo ocular. Este término fue aplicado al retinoblastoma durante muchos años. Es en 1809 cuando James Wardrop, un brillante cirujano escocés, describe el retinoblastoma como una entidad específica, con un origen en la retina como demostraron los estudios microscópicos de Langenbeck en 1836 y Robin y Nysten en París. También demostró la extensión del tumor al nervio óptico y al cerebro y describió metástasis en diferentes partes del cuerpo Virchow en 1864 fue el primero en reclamar un origen glial para el retinoblastoma y utiliza el término de glioma de la retina para describir este tumor. Por su prestigio e influencia este concepto duró varios años. En 1891 Flexner propone el nombre de neuroepitelioma para este tumor, y seis años después Wintersteiner describen las estructuras que caracterizan las formas bien diferenciadas del tumor dándoles el nombre de rosetas, que representan una tentativa de formación de conos y bastoncillos. (1)

El término de retinoblastoma fue sugerido por Verizioff en 1922, al observar que está compuesto por células retinianas embrionarias Posteriormente es adoptado por la Sociedad Americana de Oftalmología en 1926, siendo el término que hoy prevalece. (2)

## ***EPIDEMIOLOGÍA***

El retinoblastoma es el tumor maligno intraocular más común en la infancia y representa del 2 al 4% de las neoplasias que pueden padecer los niños. Se observa en aproximadamente 1/15,000 – 18,000 de los niños nacidos vivos. Varios registros poblacionales sugieren que la incidencia del Retinoblastoma es mayor en los países en desarrollo y en los países tropicales, especialmente en Latinoamérica, África y Asia, representando del 10 al 15%. (3)

Se sugiere que hay factores etiológicos responsables del aumento de la incidencia en países en desarrollo, atribuidos a la carencia de vitamina A o de folatos en la dieta, o a una mayor exposición al adenovirus o al papiloma virus. Otros autores atribuyen el mayor riesgo de desarrollo del Retinoblastoma a la infección viral, con base en la incidencia según los patrones geográficos y étnicos.

Los mecanismos responsables de la asociación entre la infección viral y el tumor humano son todavía poco conocidos. Se sugiere que la proteína del gen Rb (pRb), presente en muestras de tumor ADN, VIH+, puede aparecer de forma inactiva. Este hecho sugiere que el HPV puede desempeñar un rol en la inactivación de la pRb in vivo. La detección de secuencias del papiloma – virus y de la proteína del Retinoblastoma en ciertas lesiones primarias sugiere la presencia de un mecanismo alternativo de desarrollo del tumor en los retinoblastomas esporádicos. La detección de ADN HPV en tejido de Retinoblastoma parece estar asociada a la presencia de expresión de la pRb a bajos índices de proliferación y a estadios clínicos iniciales. Además parece que los tumores bilaterales con el gen Rb intacto pueden haber sido causados por inactivación viral de la pRb. (4)

## **GENÉTICA**

Puede transmitirse de forma familiar o esporádica, y su incidencia ha aumentado en la última década, probablemente debido a la propagación del gen a través de los supervivientes de la enfermedad. Sólo del 6 al 10% de los casos son familiares. Ocurre también de forma hereditaria y no hereditaria, bilateral o unilateral. Los casos no hereditarios son generalmente unilaterales, el 90% de los casos hereditarios son bilaterales y el 10% unilaterales, generalmente multifocales. Los casos de Retinoblastoma hereditario ocurren de forma autosómica dominante con una penetrancia del 80 – 100%. Todos los casos de tumores bilaterales y un décimo de los unilaterales son hereditarios con un rasgo autosómico dominante. (5)

En 1971 Knudson propuso que la teoría de que dos eventos eran necesarios para el desarrollo del retinoblastoma. En los casos hereditarios, el primer evento ocurriría en la célula germinativa, o sea, presente en todas las células del individuo, y el segundo evento ocurriría durante el desarrollo en las células de la retina, resultando en el retinoblastoma. En los casos no hereditarios, los dos eventos ocurrirían en las células de la retina y no serían detectados en las células germinativas.

Más tarde, se comprobó esta teoría gracias al descubrimiento del gen supresor Rb. En 1987, se clonó el gen Rb del cromosoma 13q14, que consiste en un gen grande con 17 exones y mucho más de 100 mutaciones conocidas. Este gen participa en muchos procesos celulares, entre los cuales tenemos la regulación del ciclo celular. (6)

El retinoblastoma generalmente se clasifica en tres categorías distintas: familiar o no familiar, bilateral o unilateral, y hereditario o no hereditario. Se considera como familiar cuando el niño afectado presenta la historia familiar positiva para el tumor, que comprende entre el 6 y el 10% de los casos diagnosticados anualmente. En cuanto a los tumores uni y bilaterales, ocurren en una proporción de 2/3 y 1/3, respectivamente.

Con respecto al consejo genético, y a los casos con evidencia de una mutación germinal (familiar o no, con presentación multifocal), aproximadamente de un 45 a un 50% de los descendientes desarrollarán el tumor, mientras que para los individuos con retinoblastoma

unilateral (sin multicentricidad), el riesgo de que los hijos desarrollen la enfermedad es de un 5 a un 6%. (7)

### ***DETECCIÓN PRECOZ***

La detección precoz es el factor importante para la disminución de la mortalidad y morbilidad. El factor pronóstico más importante es la extensión de la enfermedad que se relaciona con el retraso diagnóstico. En los países desarrollados, gran parte de los pacientes presenta enfermedad intraocular y la supervivencia está en torno a un 95%. A pesar de los esfuerzos médicos y del voluntariado para aumentar la detección precoz del cáncer a través de campañas de atención a las señales y síntomas, y de los programas de formación de profesionales de la salud, los estudios muestran pocos resultados. En la reducción del tiempo entre el inicio de los síntomas y la búsqueda del médico, y en la rapidez en el establecimiento del diagnóstico y del tratamiento adecuado. (8)

Los pediatras desempeñan un rol fundamental en el diagnóstico de los tumores oculares, ya que son ellos quienes primero reconocen los problemas oculares que, muchas veces, no son aparentes para los padres. El diagnóstico del retinoblastoma representa un dilema importante para el pediatra. Es de importancia extrema reconocer las señales y síntomas, y derivar al paciente hacia la valoración oftalmológica, en la cual se realizará el examen de fondo de ojo, cuando la enfermedad todavía se encuentra en estadio intraocular y, posteriormente, derivar hacia el oncólogo pediátrico para el tratamiento adecuado con el objetivo de preservar no solo la vida del niño, sino también la visión del ojo afectado. También es responsabilidad del pediatra educar a los padres sobre las anomalías oculares, como el estrabismo y la leucocoria, para que ellos presten atención a las más mínimas alteraciones. Las señales y síntoma del retinoblastoma dependen de su tamaño y localización, siendo la leucocoria, popularmente conocida como pupila blanca o reflejo blanco pupilar, la manifestación más común. (9)

Otras manifestaciones son el estrabismos, la hiperemia conjuntival, la ceguera y el glaucoma. Cuando el tumor se vuelve extraocular, muchas veces se presenta como una masa orbitaria con proptosis, y cuando hay metástasis para el sistema nervioso central el paciente puede presentar cefaleas, vómitos, anorexia e irritabilidad. La señal clínica más

común en los Estados Unidos, Reino Unido, Suiza y Finlandia es la leucocoria, lo que ocurre aproximadamente en un 50% a un 60% de los casos, seguida por el estrabismo en un 25%, y señales inflamatorias en un 6% - 10%. En un estudio del hospital de Cáncer de Sao Paulo, Brasil, el 78% de los casos presentaban quejas de leucocoria. (10)

En un análisis sobre el retraso del diagnóstico, observaron que en la mayoría de los casos, el 75%, son los padres quienes notan la primera señal o el primer síntoma. En un 30% de los casos los padres buscan al médico inmediatamente, sin embargo, muchas veces esto retrasa la derivación al especialista. Concluyen que los niños que presentan leucocoria deben ser referidos para una valoración oftalmológica, incluso en ausencia de reflejo rojo. Es necesario un examen del fondo de ojo con la pupila dilatada para diagnosticar el retinoblastoma. Se demostró que si el examen del fondo de ojo se realiza sin la dilatación de la pupila, sólo un 30% de los casos tiene el diagnóstico confirmado, mientras que con la dilatación de la pupila se obtiene un 100% de confirmación. (11)

La recomendación de la derivación precoz del niño que presenta estrabismo es mucho más difícil. Aproximadamente de un 3% a un 4% de los niños presenta algún grado de estrabismo durante los primeros años de vida, y la gran mayoría de los estrabismos es fisiológica y transitoria. La señal que lleva al diagnóstico esta correlacionada con la localización y extensión del tumor. La leucocoria está relacionada con la enfermedad avanzada, mientras que el estrabismo está relacionado con la afectación de la mácula, lo que no permite la fijación del ojo afectado. (12)

En una serie de pacientes portadores de retinoblastoma, en el periodo entre enero de 1991 y junio 2000, en el Hospital de Cáncer de Sao Paulo, el 82.2% de los pacientes presentaron enfermedad localizada, el 12.8% enfermedad avanzada y el 5% enfermedad metastásica. Las quejas más frecuentes fueron leucocoria en 79%, estrabismo en 10.7%, y tumoración en 3.4%. El tiempo medio de queja variaba entre 3 días y 48 meses (media de  $5.8 \pm 6.6$  meses; mediana de 3 meses) y se analizó su conducta según la edad, sexo, raza, queja y extensión de la enfermedad en el diagnóstico. La leucocoria, el síntoma más frecuente, presentó un tiempo medio de duración de 5.6 meses. El tiempo medio de queja más largo se observó en los pacientes con estrabismo con 8.8 meses. En cuanto al diagnóstico, los niños mayores, de raza no blanca, con síntomas de estrabismo y enfermedad avanzada presentaron un tiempo de queja más largo. (13)

## **ESTADIAJE**

La clasificación más aceptada para los tumores intraoculares es la clasificación de Reese-Ellsworth, que clasifica el tumor según su tamaño y localización. (14)

### Estadificación de Reese-Ellsworth

#### **Grupo I. Muy Favorable**

- A. Tumor solitario menor de 4 discos de diámetro, en o detrás del ecuador
- B. Tumores múltiples, ninguno mayor de 4 discos de diámetro, todos en o detrás del ecuador.

#### **Grupo II. Favorable**

- A. Tumor solitario, 4-10 disco de diámetro, en o detrás del ecuador
- B. Tumores múltiples, 4-10 discos, en o detrás del ecuador

#### **Grupo III. Dudoso**

- A. Cualquier lesión anterior al ecuador
- B. Tumores solitarios mayores de 10 discos detrás del ecuador

#### **Grupo IV Desfavorable**

- A. Tumores múltiples, algunos mayores de 10 discos
- B. Cualquier lesión que se extiende anteriormente en la ora serrata

#### **Grupo V Pésimo**

- A. Tumores que afectan más de la mitad de la retina
- B. Siembras en vitreo
- C. Un disco de diámetro = 1.6 mm

## Estadificación de St Jude (Howarth y Pratt)

I. Tumor (unifocal o multifocal) confinado a la retina

- A. Un cuadrante o menos
- B. Dos cuadrantes o menos
- C. Ocupa más del 50% de la superficie retiniana

II. Tumor (unifocal o multifocal) confinado al globo ocular

- A. Siembras en vitreo
- B. Infiltración al Nervio Optrico
- C. Coroides
- D. Coroides y nervio óptico
- E. Infiltra vasos

III. Tumor de extensión extraocular (regional)

- A. Más allá del corte distal del nervio óptico (incluyendo extensión subaracoidea)
- B. Extensión a través de la esclera a la órbita
- C. Extensión a coroides más allá del corte distal del nervio óptico
- D. A través de la esclera a la órbita y más allá del corte distal del NO

IV Metástasis a distancia

- A. A través de NO, a cerebro
- B. Metástasis por vía hematógena a tejidos blandos y hueso
- C. Metástasis a médula ósea

## **DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico clínico se hace a través de la observación del reflejo blanco. La oftalmoscopia muestra una o más masas blancas vascularizadas, con puntos calcificados, que invaden la cavidad vítrea o que crecen a través del espacio subretiniano, afectando uno o ambos ojos. La ecografía del ojo puede revelar la presencia o ausencia de una masa. Este procedimiento es importante cuando el examen oftalmológico se ve perjudicado por el

desprendimiento de la retina. En la imagen de la ecografía aparece la masa intraocular sólida. Dependiendo de la cantidad de calcio presente, puede observarse el aumento de la reflectividad hasta aparecer la sombra acústica. La tomografía computarizada del ojo y la órbita determinan la extensión del tumor. Hasta el momento, no hay pruebas de que el examen con la resonancia magnética sea mejor que el examen por tomografía computarizada.

Varios autores cuestionan la necesidad de aspiración de médula ósea y de punción lumbar de rutina en pacientes con tumores intraoculares. (15)

### ***ANATOMÍA PATOLÓGICA***

El retinoblastoma se origina en las células embrionarias de la retina con distintos grados de diferenciación. Un hallazgo característico, pero no necesario para el diagnóstico, son las rosetas de Flexner-Winchester y Homer-Wright. Hay dos patrones de crecimiento del tumor: uno que crece en dirección al centro del ojo, rompiendo las capas internas de la retina y llegando al vítreo, y el otro que crece en sentido opuesto al centro del ojo, rompiendo las capas externas de la retina y, frecuentemente, moviéndolas de la coroides. La muestra se fija en formol, y el globo se corta según el plano horizontal. Los cortes de 5 mm a 7 mm incluyen la córnea, pupila, cristalino y nervio óptico. El examen macroscópico tiene en cuenta el tamaño del globo, la dimensión anteroposterior y ecuatorial, el largo del nervio óptico, las dimensiones horizontales de la córnea y otras anomalías que puedan estar presentes en la superficie del ojo. La descripción de la masa debe incluir localización, tamaño, color, bordes, consistencia, presencia de hemorragia o necrosis, y eventual extensión hacia el nervio óptico. El diagnóstico anatomopatológico final describe la lateralidad del ojo enucleado con las dimensiones del tumor y la presencia de necrosis tumoral, calcificación, invasión vascular, y semillas vítreas. Se analiza también la coroides (sin afectación, afectación parcial o masiva), la esclerótica, el iris, el cuerpo ciliar y los bordes e invasión del nervio óptico. En cuanto a este último, es importante determinar su comportamiento a nivel de corte, y más allá o más acá de la lámina cribosa. La inmunohistoquímica se realiza en caso de duda diagnóstica con otros tumores de pequeñas células redondas. (16)

## **PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO**

Los niños con diagnóstico de retinoblastoma, son los que han presentado un mayor progreso terapéutico durante los últimos 25 años, llegando a una supervivencia del 91% durante el período entre 1995 – 1999. Durante los últimos 25 años, la supervivencia acumulada a los 60 meses para los pacientes portadores de retinoblastoma fue del 35% (1975- 1979), del 59% (1980 – 1984), del 78% (1985 – 1989), del 77% (1990 – 1994) y del 91% (1995 – 1999). Datos del registro poblacional estadounidense demostraron que el 93% de los pacientes estaban vivos después de cinco años de diagnóstico. La supervivencia excede el 90% en los datos del registro poblacional europeo, para la mayoría de los países europeos. (17)

El tratamiento en la actualidad busca no sólo la supervivencia, sino también la preservación de la visión y la minimización de las secuelas tardías. El tratamiento del retinoblastoma es complejo y necesita un enfoque multidisciplinar totalmente integrado con profesionales especializados de las áreas de oftalmología, pediatría oncológica, radioterapia y patología. El principal objetivo es el de preservar la vida, junto con la visión y el mantenimiento del aspecto estético de los ojos.

El tratamiento se basa en las características del paciente y del tumor, teniendo en cuenta el tamaño, localización, número y lateralidad de los tumores, condiciones del ojo opuesto, riesgo de metástasis y de tumores secundarios, y estado general del niño. (18)

Las opciones terapéuticas incluyen la enucleación, fotocoagulación con láser, crioterapia, termoterapia, quimioterapia subconjuntival y quimioterapia endovenosa. El tratamiento clásico para la enfermedad unilateral consiste en la enucleación, ya que la gran mayoría presenta enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico y el procedimiento, en la mayor parte de los casos lleva a la curación. La enucleación primaria cura un 92% de los pacientes con retinoblastoma. En los casos de retinoblastoma bilateral, la enucleación del ojo más afectado, y la radioterapia externa del ojo menos afectado es el procedimiento más clásico. La radioterapia fue utilizada en gran medida pero, debido a las altas tasas de recurrencia local y a la aparición de un segundo tumor, ahora se utiliza menos. La braquiterapia, es

decir, un implante radioactivo colocado directamente en la esclerótica, se indica en los casos cuyos tumores presentan menos de 16 mm de base y 8 mm de espesor. La fotocoagulación con utilización del láser se recomienda en lesiones pequeñas posteriores. El tratamiento se dirige a delimitar el tumor a través de la coagulación del aporte sanguíneo que la alimenta. La crioterapia se utiliza con éxito en los tumores periféricos que presentan 3.5 mm o menos de diámetro. Después de la enucleación, se recomienda la quimioterapia tanto para los pacientes portadores de tumores unilaterales como para los que presentan tumores bilaterales, en caso de que los tumores se consideren de alto riesgo de recaída orbitaria y del desarrollo de enfermedad metastásica. Se consideran como factores de alto riesgo la afectación del nervio óptico en los bordes de resección, la presencia de tumor más allá de la lámina cribosa y la afectación coroidea. Los pacientes con afectación del nervio óptico presentan una tasa de recaída de hasta un 80%. (19)

Se ha indicado que 10 de cada 11 pacientes con nervio óptico comprometido hasta la resección, y 11 de cada 14 con invasión además del margen de resección, sobreviven a los 30 meses de seguimiento. Algunos casos exigen la necesidad del uso de radioterapia externa. Los tumores avanzados con semillas vítreas tienen una opción de tratamiento con radioterapia externa. En el pasado, los pacientes con tumores bilaterales en los que el primer ojo era enucleado se sometían al tratamiento con radioterapia externa en el otro ojo, con el objetivo de preservar la visión. Sin embargo, además del riesgo de recurrencia después de la radioterapia externa dependiendo del estadio y del tamaño del tumor, el elevado riesgo del desarrollo de un segundo tumor en el área irradiada en pacientes con tumores germinativos y los efectos estéticos negativos hicieron que la radioterapia externa tuviera un rol muy discutible como terapia de primera elección en el tratamiento del retinoblastoma. Con el inicio de la quimioterapia y del tratamiento conservador focal, el 53% de los casos clasificados como grupo V de Reese-Ellsworth, históricamente tratados con enucleación y radioterapia externa, obtuvieron éxito terapéutico sin que la última modalidad terapéutica fuera utilizada. Según Hanavar, la terapia adjuvante en pacientes con infiltración coroidea masiva o invasión postlaminar del nervio óptico fue eficaz para reducir la ocurrencia de metástasis. Chantada sugiere la utilización de quimioterapia adjuvante en pacientes con invasión del nervio óptico en el margen de recesión, enfermedad escleral e invasión postlaminar del nervio óptico que presentan, concomitantemente, invasión masiva de la coroides y/o afectación escleral, ya que éstos son factores de riesgo para la recidiva extraocular. (20)

## **DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA**

- **Ámbito Geográfico:** Guatemala, Guatemala.
- **Ámbito Institucional:** Unidad Nacional de Oncología Pediátrica.
- **Ámbito Personal:** Pacientes oncológicos con diagnóstico de Retinoblastoma.
- **Ámbito Temporal:** Enero 2013 a Diciembre 2015.
- **Ámbito Temático:** Factores de Riesgo asociados a un Diagnóstico Temprano vrs Diagnóstico Tardío de Retinoblastoma.

### **III. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo General:**

- 3.1.1. Determinar los Factores de Riesgo asociados a un diagnóstico Tardío de Retinoblastoma en los pacientes atendidos en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica.

#### **3.2 Objetivos Específicos:**

- 3.2.1. Relacionar el diagnóstico temprano vrs diagnóstico tardío de la retinoblastoma con un estadio intraocular o extraocular.
- 3.2.2. Establecer si existe relación entre el lugar de residencia y su accesibilidad en el diagnóstico de retinoblastoma.
- 3.2.3. Identificar los signos iniciales de alarma que los padres de los pacientes afectados identifican con mayor frecuencia.
- 3.2.4. Relacionar el nivel de escolaridad de los padres con un diagnóstico temprano de retinoblastoma.

## **VI. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1. Tipo y diseño de Investigación**

Analítico de Riesgo

### **4.2. Unidad de Análisis**

### **4.3 Unidad Primaria de muestreo:**

Pacientes con diagnóstico de Retinoblastoma, atendidos en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, durante el mes de enero 2013 a diciembre del 2015.

#### **4.3.1. Unidad de Análisis:**

Determinar el Riesgo de Diagnóstico Tardío en Pacientes con Retinoblastoma mediante la comparación de Casos (pacientes con diagnóstico tardío) y Controles (pacientes con diagnóstico temprano), mediante el análisis de factores de riesgo obtenidos en el instrumento de recolección de datos, adquiridos del expediente clínico de cada uno de los pacientes incluidos en el estudio.

#### **4.3.2. Unidad de Información:**

Expedientes clínicos de los pacientes diagnosticados en los servicios de la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, durante los meses de de enero 2013 a diciembre del 2015, de los pacientes incluidos.

Para la realización de este trabajo se revisaron las historias clínicas de los pacientes diagnosticados con Retinoblastoma que se encuentren bajo tratamiento y seguimiento en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica que hayan sido diagnosticados durante los meses de enero 2013 a diciembre del 2015. Cada paciente será clasificado en dos grupos, de

diagnóstico temprano (menos de 24 semanas del inicio del primer síntoma) y de diagnóstico tardío (más de 24 semanas del inicio del primer síntoma). Además serán clasificados según su estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico mediante la Estadificación de St Jude que clasifica en cuatro estadios: Estadio I (confinado a retina), Estadio II (confinado a globo ocular), Estadio III (extraocular), Estadio IV (metástasis).

Se recopilará de la historia clínica los siguientes datos:

- Edad , Sexo
- Fecha de Ingreso
- Datos clínicos
- Exploración oftalmológica
- Pruebas de imagen
- Estudios anatomopatológicos: macro y microscópicos
- Tratamiento
- Evolución y seguimiento

#### 4.4. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición	Criterios de Clasificación
<b>Estadio del Retinoblastoma Intraocular</b>	<p>Clasificación de Reese – Ellsworth para tumores intraoculares:</p> <p>Grupo I: Tumor solitario o Tumores múltiples menor de 4DP cerca del ecuador o detrás de éste.</p> <p>Grupo II: Tumor solitario o Tumores múltiples de 4 a 10 DP cerca del ecuador o detrás de éste.</p> <p>Grupo III: Cualquier tumor anterior al ecuador. Tumor solitario mayor de 10 DP por detrás del ecuador.</p> <p>Grupo IV: Tumores múltiples, algunos más grandes de 10 DP. Cualquier lesión que se extienda anteriormente a</p>	<p>Clasificación realizada mediante Oftalmoscopia realizada por oftalmólogo especializado.</p> <p>Fotografía de campo amplio digital RetCam 120.</p> <p>Ultrasonido de ojo.</p> <p>Tomografía computarizada del ojo y la órbita.</p>	Cualitativa	Ordinal	<p>Grupo I. Muy Favorable</p> <p>Grupo II. Favorable</p> <p>Grupo III. Dudoso</p> <p>Grupo IV. No Favorable</p> <p>Grupo V. Alto riesgo de ceguera</p>

	<p>la ora serrata.</p> <p>Grupo V: Tumor masivo, afectando a más de la mitad de la retina o semillas vítreas con cualquier tamaño de tumor.</p>				
<p><b>Estadio Retinoblastoma Extraocular</b></p>	<p>Estadificación de St Jude (Howarth y Pratt)</p> <p>I. Tumor (unifocal o multifocal) confinado a la retina</p> <p>A. Un cuadrante o menos B. Dos cuadrantes o menos C. Ocupa más del 50% de la superficie retiniana</p> <p>II. Tumor (unifocal o multifocal) confinado al globo ocular</p> <p>A. Siembras en vítreo B. Infiltración al Nervio Óptico C. Coroides D. Coroides y nervio óptico E. Infiltra vasos</p>	<p>Clasificación macroscópica y microscópica de pieza anatómica realizada por médico patólogo especializado.</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Ordinal</p>	<p>Grupo I. Tumor (unifocal o multifocal) confinado a la retina.</p> <p>Grupo II. Tumor (unifocal o multifocal) confinado a globo ocular.</p> <p>Grupo III. Tumor de extensión extraocular (regional).</p> <p>Grupo IV. Metástasis a distancia</p>

	<p>III. Tumor de extensión extraocular (regional)</p> <p>A. Más allá del corte distal del nervio óptico(incluyendo extensión subaracnoidea)</p> <p>B. Extensión a través de la esclera a la órbita</p> <p>C. Extensión a coroides más allá del corte distal del nervio óptico</p> <p>D. A través de la esclera a la órbita y más allá del corte distal del NO</p> <p>IV Metástasis a distancia</p> <p>A. A través de NO, a cerebro</p> <p>B. Metástasis por vía hematológica a tejidos blandos y hueso</p> <p>C. Metástasis a médula ósea</p>				
<p><b>Edad</b></p>	<p>Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.</p>	<p>Escala numérica en años, número de años consecutivos de 0 a 18</p>	<p>Cuantitativa</p>	<p>Razón</p>	<p>&lt; 1 año</p> <p>1 - &lt; 3 años</p> <p>3 - &lt; 5 años</p>

		años.		5 - < 10 años 10 - < 18 años	
<b>Signos Iniciales de la Enfermedad</b>	Manifestaciones clínicas de la presencia de una enfermedad.	Signos clínicos característicos iniciales del Retinoblastoma detectados por los padres que motivaron la consulta.	Cualitativa.	Nominal.	Leucocoria Estrabismo Opacidad Corneal Heterocromía del Iris Ojo rojo Dolor ocular Exoftalmos
<b>Clasificación del Tumor según su localización</b>	Localización del tumor ocular.	Según afectación clínica de uno u ambos ojos.	Cualitativa	Nominal	Unilateral: - Izquierdo - Derecho Bilateral

<b>Clasificación del Tumor según el momento del diagnóstico</b>	Tiempo transcurrido desde el apareamiento de los síntomas hasta el momento de la consulta.	Clasificación según el tiempo transcurrido desde que padres refieran haber notado primer síntoma hasta que se obtuvo el diagnóstico de retinoblastoma.	Cualitativo	Nominal	Diagnóstico Temprano: <24 semanas Diagnóstico Tardío: > ó igual 24 semanas		
<b>Primera Consulta Médica</b>	Profesional de salud quien tiene primer contacto con el paciente.	Tipo de especialidad médica que refieran los padres haber consultado por primera vez desde el apareamiento de los síntomas.	Cualitativo	Nominal	Médico General Pediatra Oftalmólogo		
<b>Lugar de Residencia</b>	Área en que se vive y encuentra su hogar.	Área en que vive la familia del paciente	Cualitativa	Nominal	Urbano Rural:		

		actualmente.			- Aldea - Caserío
<b>Grupo Étnico de los Padres</b>	Es una población humana en la cual los miembros se identifican entre ellos, normalmente con base en una genealogía y ascendencia común o en otros lazos históricos, las cuales normalmente están unidas por prácticas culturales, de comportamiento, lingüísticas o religiosas comunes y reclaman para sí una estructura social, política y un territorio.	Grupos étnicos establecidos para el territorio de Guatemala .	Cualitativa	Nominal	Ladina Indígena Garífuna Xinca
<b>Atención del Parto</b>	Personal capacitado o no para la atención del nacimiento del producto	Datos proporcionados por los padres sobre las condiciones al nacimiento	Cualitativo	Nominal	Comadrona Paramédico Médico

	de la gestación.				Otro Personal no capacitado
<b>Consanguinidad de los padres</b>	Parentesco natural de una persona con otra u otras que descienden de los mismos antepasados.	Determinación de los grados en función del número de generaciones interpuestas en el árbol genealógico.	Cualitativo	Nominal	Primer Grado Segundo Grado Tercer Grado
<b>Nivel Socioeconómico</b>	Forma de estratificación social en la cual un grupo de individuos comparten una característica común que los vincula social o económicamente, sea por su función productiva o social, poder adquisitivo o económico.	Clasificación respecto a los ingresos mensuales familiares.  Salario mínimo mensual en Guatemala aprobado para el año 2014:  - Actividades agrícolas y no agrícolas: Q2,280.34  - Actividades de exportación y maquila: Q2,096.06  - Clase Social Alta	Cualitativa	Ordinal	Extrema Pobreza (Menos de lo necesario para cubrir alimentos)  Baja (Menos del sueldo mínimo)  Media (Mayor del sueldo mínimo)  Alta (Libertad económica)

			con ingreso mensual mayor a Q35,000				
<b>Distancia del establecimiento de salud más cercano</b>	Área física donde se proporcionan servicios de salud.	Distancia en kilómetros del hogar hacia el establecimiento de salud más cercano.	Cualitativa	Nominal	< 10 km > 10 km.		
<b>Tipo de Camino</b>	Características físicas del terreno ocupado para transitar y dirigirse de un lugar a otro.	Características del camino utilizado para dirigirse al establecimiento de salud más cercano.	Cualitativa	Nominal	Terracería Pavimento		

#### **4.5. HIPOTESIS VÁLIDA**

Los pacientes atendidos en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, entre enero 2013 a diciembre 2015, que sean del área rural, cuyos padres carezcan de educación escolar, que presenten un diagnóstico tardío de retinoblastoma tienen mayor riesgo de padecer un retinoblastoma extraocular, y por consiguiente mayor riesgo de mortalidad.

#### **4.6 HIPOTESIS NULA**

Los pacientes atendidos en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, entre enero 2013 a diciembre 2015, que sean del área rural, cuyos padres carezcan de educación escolar, que presenten un diagnóstico tardío de retinoblastoma no tienen riesgo de tener localización extraocular y mayor mortalidad.

## V. RESULTADOS

### TABULACIÓN DE DATOS

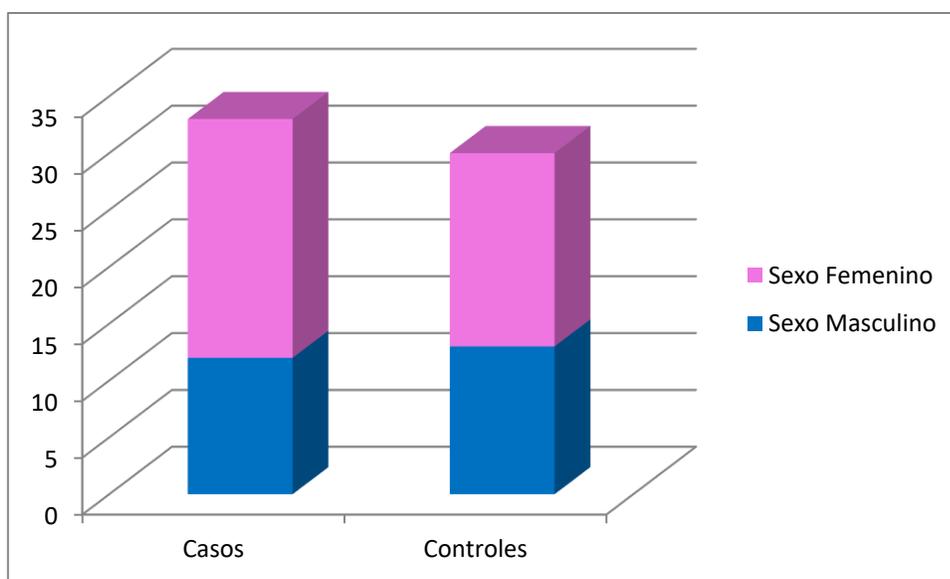
<b>Características de los Pacientes</b>		<b>Grupo de Casos PACIENTES CON DIAGNÓSTICO TARDÍO</b>	<b>Grupo de Controles PACIENTES CON DIAGNÓSTICO TEMPRANO</b>
Sexo	Masculino	12	13
	Femenino	21	17
Edad	< 1 año	7	8
	1 - < 3 años	15	12
	3 - < 5 años	9	9
	5 - < 10 años	2	1
	10 - < 18 años	0	0
Lugar de Residencia	Rural	22	18
	Urbano	11	12
Nivel socioeconómico	Alto	0	2
	Medio	4	16
	Bajo	17	12
	Extrema Pobreza	12	0
Ubicación del Tumor	Unilateral	19	28
	Bilateral	11	2
	Trilateral	3	0
Estadio Intraocular del Retinoblastoma	Estadio I	0	6
	Estadio II	0	12
	Estadio III	8	7
	Estadio IV	10	5
	Estadio V	15	0
Estadio Extraocular del Retinoblastoma	Estadio I	6	21
	Estadio II	5	9
	Estadio III	13	0
	Estadio IV	9	0

Primera Consulta Médica	Médico General	17	3
	Pediatra	13	10
	Oftalmólogo	3	17
Signos Iniciales de la Enfermedad	Leucocoria	7	10
	Estrabismo	1	3
	Opacidad Corneal	3	2
	Heterocromía del Iris	1	1
	Ojo rojo	2	5
	Dolor Ocular	5	7
	Exoftalmos	14	2
Grupo Étnico de los Padres	Ladino	10	19
	Indígena	21	11
	Garífuna	2	0
	Xinca	0	0
Consanguinidad de los Padres	Sí	3	1
	No	30	29
Distancia al establecimiento de salud más cercano	< 10 km	12	19
	> 10 km	21	11
<b>TOTAL</b>		33	30
63 pacientes			

## ANÁLISIS DE RESULTADOS

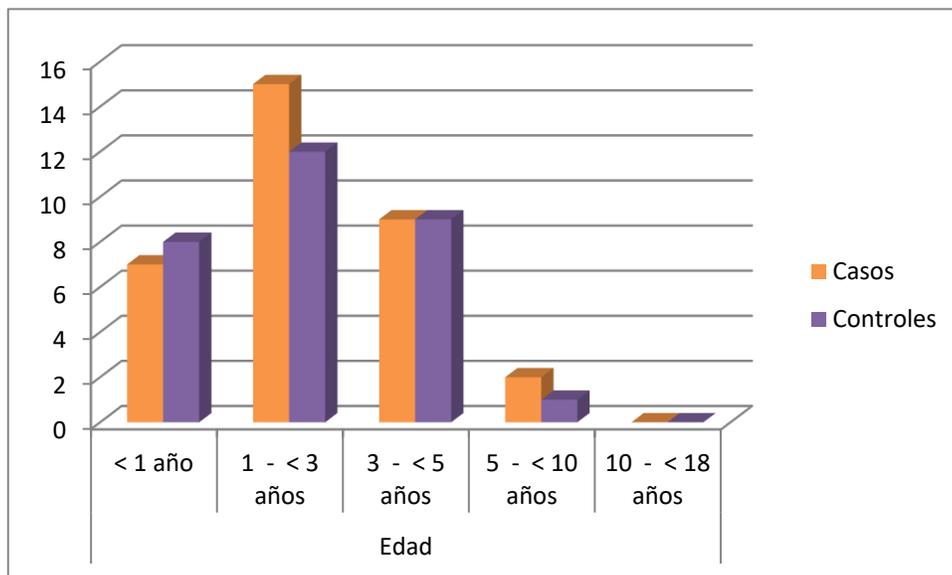
Tabla 1. Sexo Pacientes.

	<b>Casos Diagnóstico Tardío</b>		<b>Controles Diagnóstico Temprano</b>		<b>TOTAL</b>
Masculino	12	36%	13	43%	25
Femenino	21	64%	17	57%	38
<b>TOTAL</b>	33		30		63



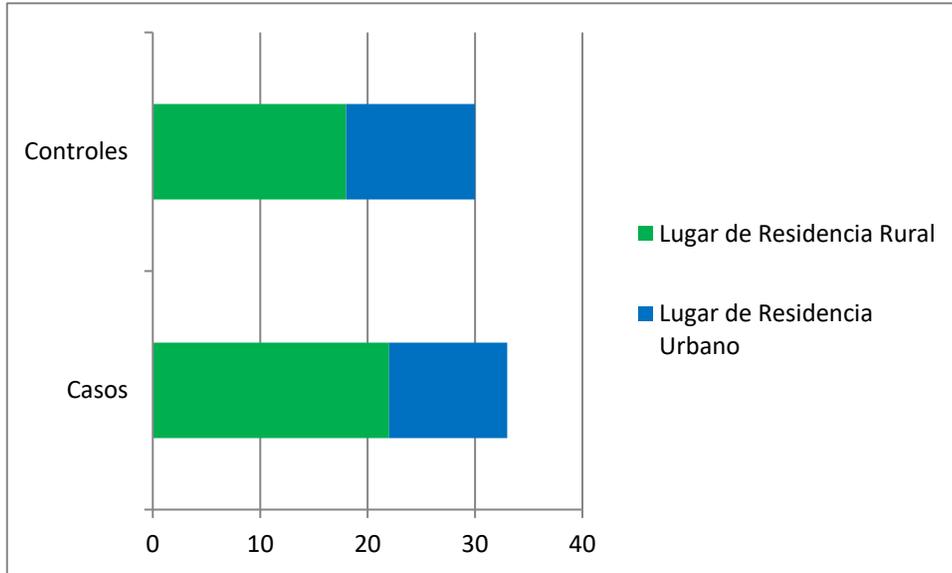
**Tabla 2. Edad Pacientes.**

	Casos		Controles		TOTAL
	Diagnóstico Tardío		Diagnóstico Temprano		
< 1 año	7	21%	8	27%	15
1 - < 3 años	15	46%	12	40%	27
3 - < 5 años	9	27%	9	30%	18
5 - < 10 años	2	6%	1	3%	3
10 - < 18 años	0	0%	0	0%	0
<b>TOTAL</b>	33		30		63



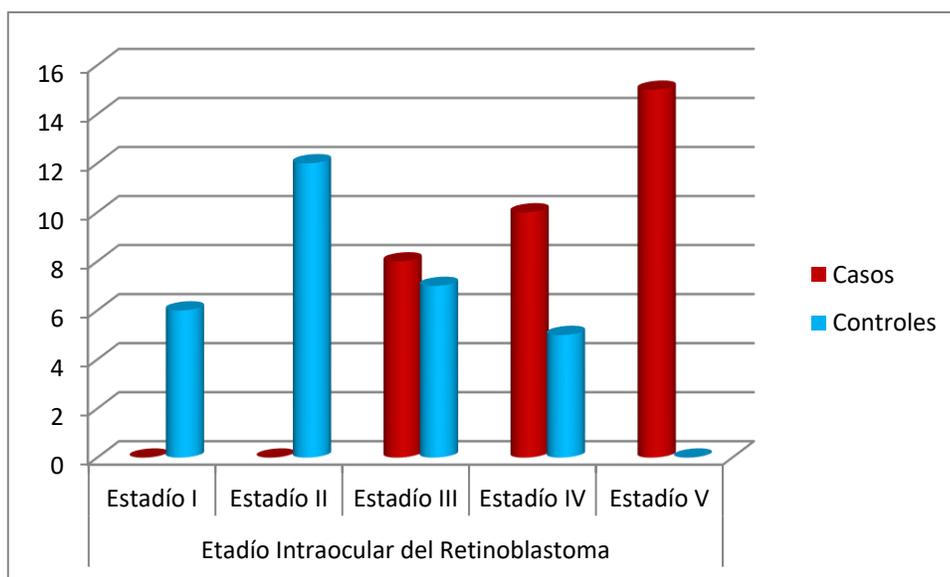
**Tabla 3. Lugar de Residencia**

	<b>Casos</b>		<b>Controles</b>		<b>TOTAL</b>
	<b>Diagnóstico Tardío</b>		<b>Diagnóstico Temprano</b>		
Rural	22	67%	18	60%	40
Urbano	11	33%	12	40%	23
<b>TOTAL</b>	33		30		63



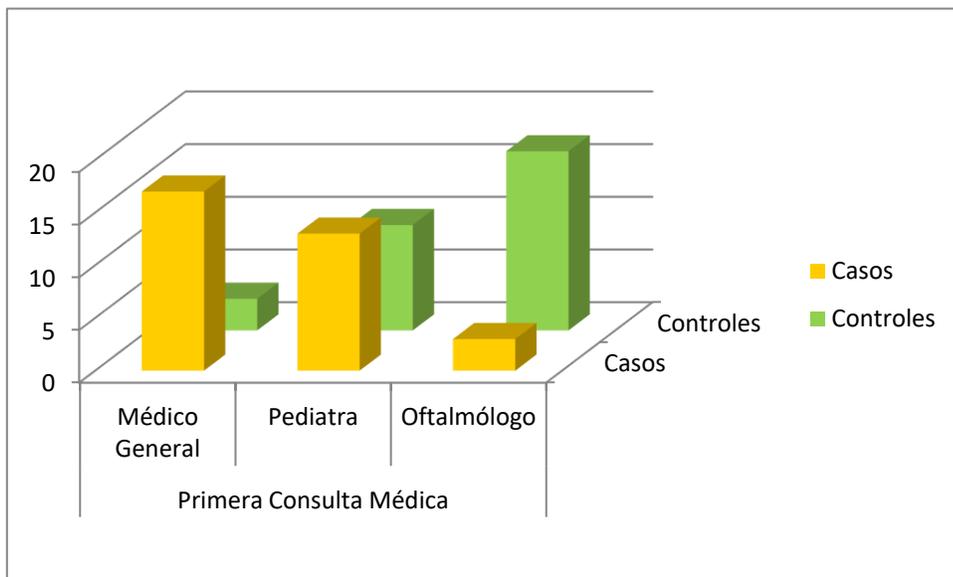
**Tabla 4. Estadío Intraocular del Retinoblastoma, Clasificación de Reese –Ellsworth**

	Casos		Controles		TOTAL
	Diagnóstico Tardío		Diagnóstico Temprano		
Estadío I	0	0%	6	20%	6
Estadío II	0	0%	12	40%	12
Estadío III	8	24%	7	23%	15
Estadío IV	10	30%	5	17%	15
Estadío V	15	46%	0	0%	15
<b>TOTAL</b>	33		30		63



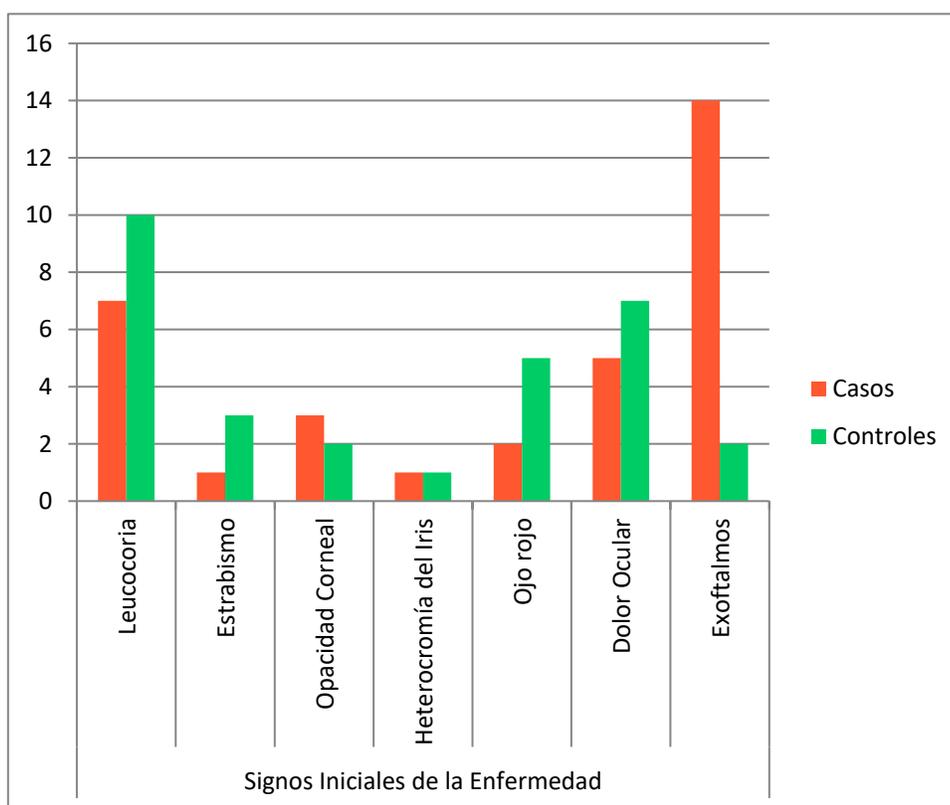
**Tabla 5. Personal con el que se realiza la primera Consulta Médica**

	<b>Casos</b>		<b>Controles</b>		<b>TOTAL</b>
	<b>Diagnóstico Tardío</b>		<b>Diagnóstico Temprano</b>		
Médico General	17	52%	3	10%	20
Pediatra	13	39%	10	33%	23
Oftalmólogo	3	9%	17	57%	20
<b>TOTAL</b>	33		30		63



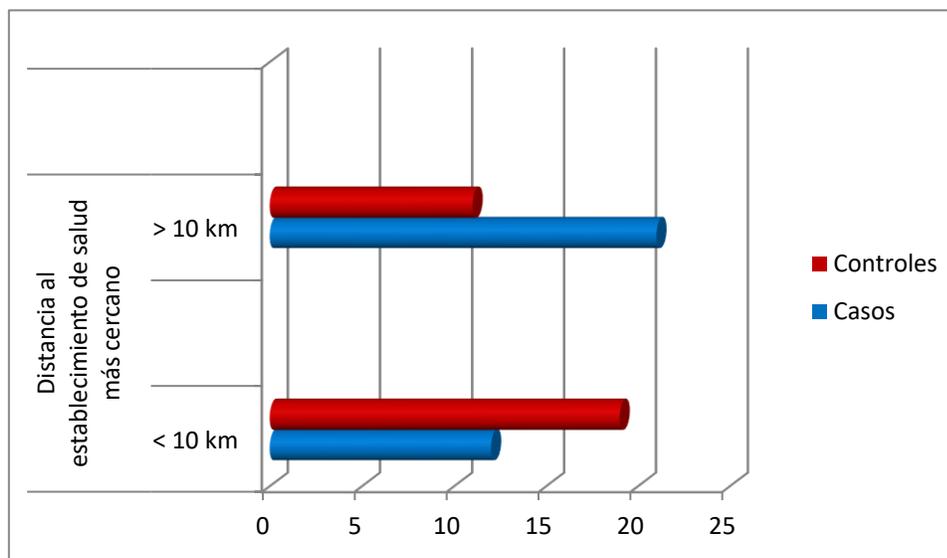
**Tabla 6. Signos iniciales de la Enfermedad**

	Casos		Controles		TOTAL
	Diagnóstico Tardío		Diagnóstico Temprano		
Leucocoria	7	21%	10	33%	17
Estrabismo	1	3%	3	10%	4
Opacidad Corneal	3	9%	2	7%	5
Heterocromía del Iris	1	3%	1	3%	2
Ojo rojo	2	6%	5	17%	7
Dolor Ocular	5	15%	7	23%	12
Exoftalmos	14	43%	2	7%	16
<b>TOTAL</b>	33		30		63



**Tabla 7. Distancia al establecimiento de salud más cercano.**

	<b>Casos Diagnóstico Tardío</b>		<b>Controles Diagnóstico Temprano</b>		<b>TOTAL</b>
< 10 km	12	36%	19	63%	31
> 10 km	21	64%	11	37%	32
<b>TOTAL</b>	33		30		63



Se recolectaron un total de 63 pacientes diagnosticados con Retinoblastoma en sus diferentes estadios y tratados en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, los cuales se clasificaron en dos grupos, el primero los pacientes con un diagnóstico tardío de la enfermedad, > 24 semanas del inicio de los síntomas, (Casos) y el otro a los pacientes con un diagnóstico temprano de la enfermedad, < 24 semanas del inicio de los síntomas (Controles), contando con 33 Casos y 30 Controles. Dichos casos y controles se han clasificado respecto a las diferentes variables, encontrando un mayor número de pacientes femeninas las cuales predominan tanto en los casos de diagnóstico tardío como de diagnóstico temprano con un 64% y un 57% respectivamente. Se ha estudiado también las edades promedio de casos y controles encontrando que la mayoría de pacientes se encuentran entre el rango de edad de 1 a <3 años, con un 46% de casos y un 40% en los controles. Lo cual es muy similar a los resultados de otros países donde la edad promedio es la misma. Se ha encontrado también la incidencia mayor de estadios avanzados en los pacientes con un diagnóstico tardío, 46% en estadio V, a diferencia de los controles donde se encontró un mayor número 40% en Estadio II temprano de la enfermedad. Se evidenció

que un 63% del total de pacientes son de origen rural a comparación de un 37% de origen urbano, y que un 55% de los pacientes de origen rural tuvieron un diagnóstico tardío de la enfermedad, lo que nos refleja influencias como la cultura, nivel económico y acceso a la salud. Así también se encontró que el principal signo de la enfermedad reportado por los padres en los casos de diagnóstico Tardío fue el Exoftalmos 43% y en los casos de diagnóstico temprano se trató de la Leucocoria 33%. Dicho retraso en el diagnóstico se correlacionó también con el primer médico con el que consulto el paciente, mostrándose que a mayor grado de especialización del médico mayor probabilidad de un diagnóstico temprano. Se reportó también que a mayor distancia del establecimiento de salud más cercano mayor riesgo de diagnóstico tardío con un 64% de los casos.

## VI. DISCUSIÓN Y ANALISIS

**Tabla 8. Sexo Pacientes.**

	<b>Casos Diagnóstico Tardío</b>	<b>Controles Diagnóstico Temprano</b>	<b>TOTAL</b>
Femenino	21	17	38
Masculino	12	13	25
<b>TOTAL</b>	33	30	63

OR:  $21 \times 13 / 17 \times 12 = 273 / 204 = 1.33$

Odds Ratio	1.33
Probabilidad	0.57 (57%)
95% Intervalo de Confianza	0.4863 a 3.6824
Z estadística	0.564
Nivel de Significancia	P = 0.57

Se encontró que las pacientes femeninas diagnosticadas con Retinoblastoma en la unidad Nacional de Oncología Pediátrica tienen mayor riesgo de presentar un Diagnóstico Tardío del mismo, con un 57% de probabilidad en comparación de los pacientes masculinos. Sin embargo no es concluyente puesto que los resultados no son estadísticamente significativos.

**Tabla 9. Edad Pacientes.**

	<b>Casos Diagnóstico Tardío</b>	<b>Controles Diagnóstico Temprano</b>	<b>TOTAL</b>
0 - < 3 años	22	20	42
> 3 - 10 años	11	10	21
<b>TOTAL</b>	<b>33</b>	<b>30</b>	<b>63</b>

OR:  $22 \times 10 / 20 \times 11 = 220 / 220 = 1$

Odds Ratio	1
Probabilidad	0.5 (50%)
95% Intervalo de Confianza	0.3503 a 2.8544
Z estadística	0
Nivel de Significancia	P = 1

De los pacientes con Diagnóstico tardío de Retinoblastoma se encontró que no existe un riesgo significativo respecto a los pacientes lactantes vrs los pacientes en edad preescolar y escolar, por lo tanto ambos grupos presentan un 50% de probabilidad de un diagnóstico Tardío de Retinoblastoma.

**Tabla 10. Lugar de Residencia.**

	<b>Casos Diagnóstico Tardío</b>	<b>Controles Diagnóstico Temprano</b>	<b>TOTAL</b>
Rural	22	18	40
Urbano	11	12	23
<b>TOTAL</b>	<b>33</b>	<b>30</b>	<b>63</b>

OR:  $22 \times 12 / 18 \times 11 = 264 / 198 = 1.33$

Odds Ratio	1.33
Probabilidad	0.57 (57%)
95% Intervalo de Confianza	0.4768 a 3.7284
Z estadística	0.548
Nivel de Significancia	P = 0.58

De los pacientes diagnosticados con Retinoblastoma con diagnóstico Tardío se encontró que los pacientes provenientes del área rural presentan un riesgo de 1.33 respecto a los del área urbana, con un 57% de probabilidad de diagnóstico tardío, esto puede ser dado por múltiples factores sociales y culturales. Sin embargo no es estadísticamente significativo, puesto que se encontró una  $P = 0.58$ .

**Tabla 11. Nivel Socioeconómico.**

	<b>Casos Diagnóstico Tardío</b>	<b>Controles Diagnóstico Temprano</b>	<b>TOTAL</b>
Bajo	29	12	41
Medio - Alto	4	18	22
<b>TOTAL</b>	33	30	63

OR:  $29 \times 18 / 12 \times 4 = 522 / 48 = 10.88$

Odds Ratio	10.88
Probabilidad	0.92 (92%)
95% Intervalo de Confianza	3.0379 a 38.9306
Z estadística	3.668
Nivel de Significancia	$P = 0.0002$

Pudimos encontrar que de los pacientes que presentaron diagnóstico tardío de la enfermedad, el grupo de pacientes que pertenecían a un nivel socioeconómico bajo y extremadamente bajo presentan un riesgo 10.88 mayor que el grupo de pacientes con un nivel socioeconómico medio y alto, presentando una probabilidad del 92% de un diagnóstico tardío, esto debido a la oportunidad y accesibilidad a los recursos de salud, gastos en estudios necesarios, etc. Dichos resultados presentaron una  $P = 0.0002$  por lo que sí se puede determinar el nivel socioeconómico como un factor de riesgo, por ser estadísticamente significativo.

**Tabla 12. Primera Consulta Médica.**

	<b>Casos Diagnóstico Tardío</b>	<b>Controles Diagnóstico Temprano</b>	<b>TOTAL</b>
Médico General	17	3	20
Médico Especialista	16	27	43
<b>TOTAL</b>	33	30	63

OR:  $17 \times 27 / 3 \times 16 = 459 / 48 = 9.56$

Odds Ratio	9.56
Probabilidad	0.90 (90%)
95% Intervalo de Confianza	2.4193 a 37.7966
Z estadística	3.22
Nivel de Significancia	P = 0.0013

De los pacientes que asistieron como primera consulta con un médico general se encontró una relación positiva, con un riesgo de 9.56 de obtener un diagnóstico tardío de Retinoblastoma, con una probabilidad del 90%, a comparación de los pacientes que asistieron con un médico especialista, ya sea pediatra u oftalmólogo. Resultados que fueron estadísticamente significativos con una P = 0.0013, por lo que se determina que el médico con el que se realice la primera consulta es un factor de riesgo para diagnósticos más tardíos. Esto debido a la diferente experiencia que presenta un médico especialista, que le permite realizar enfoques de planes diagnósticos más dirigidos y diagnósticos más certero.

**Tabla 13. Grupo Étnico de los Padres.**

	<b>Casos Diagnóstico Tardío</b>	<b>Controles Diagnóstico Temprano</b>	<b>TOTAL</b>
Indígena	23	11	34
Ladino	10	19	29
<b>TOTAL</b>	33	30	63

OR:  $23 \times 19 / 11 \times 10 = 437 / 110 = 3.97$

Odds Ratio	3.97
Probabilidad	0.80 (80%)

95% Intervalo de Confianza	1.3901 a 11.3533
Z estadística	2.575
Nivel de Significancia	P = 0.010

Los pacientes con diagnóstico de Retinoblastoma que pertenecen al grupo Indígena presentaron un riesgo mayor de obtener un diagnóstico tardío de la enfermedad, con un riesgo de 3.97, y una probabilidad del 80% por lo que se determina que el grupo Indígena, a comparación del Ladino, presenta menos oportunidades diagnósticas, dado por situaciones económicas, culturales, de accesibilidad y racismo. Siendo estos resultados estadísticamente significativos con una P = 0.010.

**Tabla 14. Consanguinidad de los Padres.**

	<b>Casos Diagnóstico Tardío</b>	<b>Controles Diagnóstico Temprano</b>	<b>TOTAL</b>
Sí	3	1	4
No	30	29	59
<b>TOTAL</b>	33	30	63

OR:  $3 \times 29 / 1 \times 30 = 87 / 30 = 2.9$

Odds Ratio	2.9
Probabilidad	0.74 (74%)
95% Intervalo de Confianza	0.2850 a 29.511
Z estadística	0.899
Nivel de Significancia	P = 0.37

Del total de pacientes que presentaron un diagnóstico tardío de la enfermedad encontramos que los que presentaron consanguinidad en los padres tienen un riesgo de 2.9 en comparación con los que no son consanguíneos, siendo 74% probable. Pero los resultados no son concluyentes con una P = 0.37.

**Tabla 15. Distancia al establecimiento de salud más cercano.**

	<b>Casos Diagnóstico Tardío</b>	<b>Controles Diagnóstico Temprano</b>	<b>TOTAL</b>
> 10 km	21	11	22
< 10 km	12	19	31
<b>TOTAL</b>	<b>33</b>	<b>30</b>	<b>63</b>

OR:  $21 \times 19 / 11 \times 12 = 399 / 132 = 3.02$

Odds Ratio	3.02
Probabilidad	0.75 (75%)
95% Intervalo de Confianza	1.0825 a 8.4405
Z estadística	2.111
Nivel de Significancia	P = 0.03

Del grupo de pacientes que viven a una distancia mayor de 10 km del centro o puesto de salud más cercano, se encontró un riesgo de 3.02 de presentar un diagnóstico tardío de la enfermedad, a comparación de los pacientes que viven a una menor distancia, con una probabilidad del 75%, esto dado por la facilidad y accesibilidad a los servicios de salud, que facilitan y apresuran el diagnóstico. Dichos resultados son estadísticamente significativos, con una P = 0.03. Por lo que se concluye que la distancia al establecimiento de salud más cercano es un Factor de Riesgo de presentar diagnóstico tardío.

## **6.1. CONCLUSIONES**

- 6.1.1. Los factores de riesgo para un diagnóstico Tardío de Retinoblastoma encontrados en el estudio fueron un nivel socioeconómico bajo, el médico con el que se realice la primera consulta se trate de un médico no especialista, pacientes pertenecientes a la etnia indígena, y una mayor distancia (>10 km) al centro o puesto de salud más cercano.
- 6.1.2. Se encontró que la mayoría de los pacientes con un diagnóstico tardío presentaban estadios avanzados de la enfermedad (Estadio IV y V).
- 6.1.3. El signo inicial determinado por los padres fue principalmente Leucocoria seguido por el Exoftalmos.
- 6.1.4. De los pacientes diagnosticados con Retinoblastoma se encontró un mayor número de pacientes femeninas, así como un predominio de la enfermedad en el rango de edad de 1 a < 3 años.
- 6.1.5. Se determinó que el lugar de residencia, ya sea ámbito urbano o rural, el género del paciente, y la existencia de consanguinidad no fueron factores de riesgo para presentar la enfermedad.

## 6.2. RECOMENDACIONES

- 6.2.1. Es importante el conocimiento del personal de salud, así como de la comunidad en general sobre el reconocimiento de signos tempranos de la enfermedad, para su diagnóstico y tratamiento temprano, a fin de salvar la visión y evitar la mortalidad de estos pacientes.
- 6.2.2. Se deben implementar programas de concientización con personal médico y paramédico, tanto del sector público como privado, sobre la importancia y la realidad de esta enfermedad en nuestro país, sobre todo con el médico general, puesto que son en muchas ocasiones el primer contacto con el paciente afectado.
- 6.2.3. Es necesario llevar a cabo jornadas informativas en escuelas con alumnos, maestros y padres de familia, para hacer conocimiento de una enfermedad poco conocida, pero de repercusiones graves e incluso mortales.
- 6.2.4. Es importante dar seguimiento a estudios similares de esta enfermedad, para determinar el comportamiento, demografía y afectación del Retinoblastoma.

## **VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. Smith MA, Seibel NL, Altekruse SF, et al.: Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. *J Clin Oncol* 28 (15): 2625-34, 2010.
2. Guidelines for the pediatric cancer center and role of such centers in diagnosis and treatment. American Academy of Pediatrics Section Statement Section on Hematology/Oncology. *Pediatrics* 99 (1): 139-41, 1997.
3. de Aguirre Neto JC, Antoneli CB, Ribeiro KB, et al.: Retinoblastoma in children older than 5 years of age. *Pediatr Blood Cancer* 48 (3): 292-5, 2007.
4. Zajaczek S, Jakubowska A, Kurzawski G, et al.: Age at diagnosis to discriminate those patients for whom constitutional DNA sequencing is appropriate in sporadic unilateral retinoblastoma. *Eur J Cancer* 34 (12): 1919-21, 1998.
5. Abramson DH, Mendelsohn ME, Servodidio CA, et al.: Familial retinoblastoma: where and when? *Acta Ophthalmol Scand* 76 (3): 334-8, 1998.
6. Rothschild PR, Lévy D, Savignoni A, et al.: Familial retinoblastoma: fundus screening schedule impact and guideline proposal. A retrospective study. *Eye (Lond)* 25 (12): 1555-61, 2011.
7. Clark R: Retinoblastoma: genetic testing and counseling. In: Singh A, Damato B: *Clinical Ophthalmic Oncology*. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2007, pp 441-6.
8. Rushlow DE, Mol BM, Kennett JY, et al.: Characterisation of retinoblastomas without RB1 mutations: genomic, gene expression, and clinical studies. *Lancet Oncol* 14 (4): 327-34, 2013.

9. Gallie BL, Dunn JM, Chan HS, et al.: The genetics of retinoblastoma. Relevance to the patient. *Pediatr Clin North Am* 38 (2): 299-315, 1991.
10. Marees T, Moll AC, Imhof SM, et al.: Risk of second malignancies in survivors of retinoblastoma: more than 40 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 100 (24): 1771-9, 2008.
11. Abramson, D.H. and A.C. Scheffler, Update on retinoblastoma. *Retina* 2004;24:828-48.
12. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Seventh Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005, p. 1442.
13. Chintagumpala M, Chevez-Barrios P, Paysse EA, Plon SE, Hurwitz R. Retinoblastoma: review of current management" *Oncologist* 2007;12(10) 1237–1246.
14. Chantada G, Dunkel I, Qaddoumi I, Antoneli CB, Totah A, Canturk S, et al. Familial retinoblastoma in developing countries. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53 (3:338–342.
15. Lage A, Caraballoso M, Ascue N. Posibilidad de reducción de la mortalidad por cáncer en Cuba: Análisis para un Programa Nacional. *Rev Cubana Oncol*. 1987; 3(2): 93-98.
16. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Programa Nacional de Control del Cáncer Pediátrico. Ciudad de la Habana: MINSAP; 2000.
17. Murphy GP, Lawrence W, Lenhard RE. Tumores sólidos infantiles. En: Organización Panamericana de la Salud. *Oncología clínica*. Washington: OPS; 1996. p. 587-591.

18. Tortajada JF, Ortega JA, García J. Medio ambiente y cáncer pediátrico. Rev Española Pediatr. [serie en Internet] 2004 [citado 03 Abr 2007]; 61(1): 42-50. Disponible en: <http://www.doyma.es/rev/cáncer infantil>.

19. Tortajada JF, García J, López JA, Berbel O. Factores ambientales asociados a cáncer pediátrico. Rev Española Pediatr. [serie en Internet] 1999 (citado 10 Abr 2007); 55: 166-177. Disponible en: <http://www.pehsu.org/cancer/cancerenviron/cancerenviron.htm>.

20. Tortajada JF, García J, Berbel O. Dieta y cáncer pediátrico. Rev Española Pediatría. [serie en Internet] 2001 [citado 3 Abr 2007]; 57(1): 75-92. Disponible en: <http://www.pehsu.org/cancer/cancerenviron/cancerenviron2.htm>.

## VIII. ANEXOS

### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: Femenino \_\_\_\_\_ Masculino \_\_\_\_\_

Registro: \_\_\_\_\_

Fecha de Diagnóstico: \_\_\_\_\_

#### DATOS DE VIVIENDA

Lugar de residencia: Urbano \_\_\_\_\_ Rural \_\_\_\_\_

Servicios Básicos: Agua potable \_\_\_\_\_ Energía Eléctrica \_\_\_\_\_ Drenajes \_\_\_\_\_

Distancia al establecimiento de salud más cercano: < 10 km \_\_\_\_\_ > 10 km \_\_\_\_\_

Tipo de Camino: Terracería \_\_\_\_\_ Pavimento \_\_\_\_\_ Vereda \_\_\_\_\_

#### DATOS FAMILIARES

Escolaridad de la Madre: Analfabeta \_\_\_\_\_ Primaria \_\_\_\_\_ Secundaria \_\_\_\_\_  
Diversificado \_\_\_\_\_ Universitaria \_\_\_\_\_

Escolaridad del Padre: Analfabeta \_\_\_\_\_ Primaria \_\_\_\_\_ Secundaria \_\_\_\_\_  
Diversificado \_\_\_\_\_ Universitaria \_\_\_\_\_

Consanguinidad de los Padres: Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Nivel Socioeconómico: Extrema Pobreza \_\_\_\_\_ Baja \_\_\_\_\_ Media \_\_\_\_\_ Alta \_\_\_\_\_

#### DATOS DEL PACIENTE

Signos iniciales de la enfermedad:

Leucocoria \_\_\_\_\_ Estrabismo \_\_\_\_\_ Opacidad Corneal \_\_\_\_\_ Ojo Rojo \_\_\_\_\_

Heterocromía del Iris \_\_\_\_\_ Dolor Ocular \_\_\_\_\_ Exoftalmos \_\_\_\_\_

Primera Consulta Médica:

Médico General \_\_\_\_\_ Pediatra \_\_\_\_\_ Oftalmólogo \_\_\_\_\_

Atención del Parto:

Comadrona \_\_\_\_\_ Paramédico \_\_\_\_\_ Médico \_\_\_\_\_ Otro No Capacitado \_\_\_\_\_

**DATOS DEL DIAGNÓSTICO**

Clasificación del Retinoblastoma:

Estadio I \_\_\_\_\_ Estadio II \_\_\_\_\_ Estadio III \_\_\_\_\_ Estadio IV \_\_\_\_\_

Localización Retinoblastoma: Unilateral \_\_\_\_\_ Bilateral \_\_\_\_\_ Trilateral \_\_\_\_\_

Momento del Diagnóstico: < 24 semanas \_\_\_\_\_ > 24 semanas \_\_\_\_\_

## **PERMISO DE AUTOR PARA COPIAR TRABAJO**

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: Factores de Riesgo asociados a un Diagnóstico Temprano vrs Diagnóstico Tardío en pacientes con Retinoblastoma, para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.