

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA Y EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON EL
DIAGNÓSTICO DE RETINOBLASTOMA EN EL SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA DEL HOSPITAL
NACIONAL DE NIÑOS "DR. CARLOS SÁENZ HERRERA" DURANTE EL PERIODO
COMPRENDIDO ENTRE JUNIO 2005 Y JUNIO 2018.

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado de
Oftalmología para optar al grado y título de Especialista en Oftalmología .


Ana Karen Ramírez Alvarado

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2019

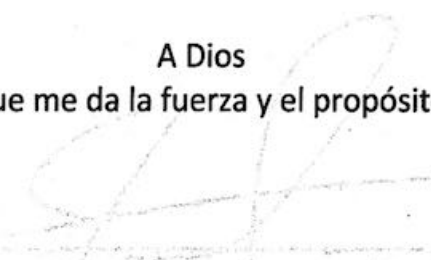
DEDICATORIA

En memoria de mi madre, mi padre, mi abuela y mi abuelo, quienes me enseñaron a amar y a luchar por mis sueños.



Rebeca Mariana G. Soto, Especialista en Oftalmología
Directora de Tesis

**A Dios
y a la pequeña que me da la fuerza y el propósito todos los días.**



Ronald Clavería, Especialista en Oftalmología

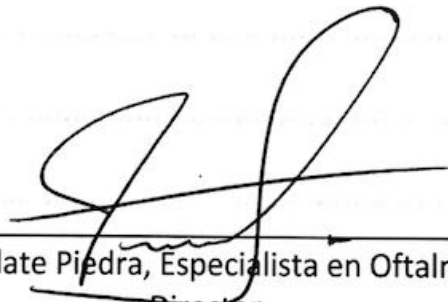
Programa de Posgrado en Oftalmología

Ana María Roldán Alvarado
Coordinadora de Calidad

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Oftalmología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Oftalmología .”

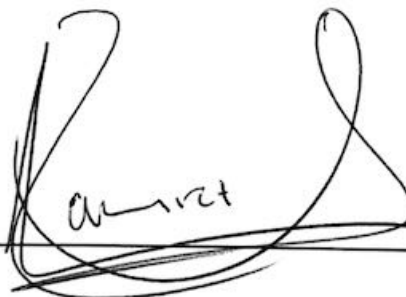


Raquel Benavides González , Especialista en Oftalmología
Directora de Tesis



Randall Ulate Piedra, Especialista en Oftalmología
Director

Programa de Posgrado en Oftalmología



Ana Karen Ramírez Alvarado
Candidato o Candidata

TABLA DE CONTENIDOS

Agradecimientos y Dedicatoria	II
Hoja de aprobación	III
Resumen en español	V
Lista de tablas	VI
Introducción	1
Objetivos	8
Metodología	9
Resultados	10
Discusión	27
Conclusiones	40
Bibliografía	42

RESUMEN

OBJETIVO GENERAL : Describir las características epidemiológicas y la evolución de los pacientes con el diagnóstico de Retinoblastoma en el Servicio de Oftalmología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" durante el periodo comprendido entre Junio 2005 y Junio 2018.

DISEÑO : Observacional retrospectivo

PARTICIPANTES: Niños diagnosticados con retinoblastoma en el Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" en el periodo comprendido entre junio 2005 y junio 2018.

MÉTODOS : se solicitó al servicio de estadística del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" la lista de pacientes que cumplían con los criterios de inclusión del estudio. Estos pacientes se dividieron en dos grupos según su fenotipo (afección uni o bilateral). La información fue recolectada de los expedientes electrónicos, físicos y de las fotografías de fondo de ojo tomadas durante las exploraciones bajo anestesia general de cada paciente.

RESULTADOS: Se estudiaron un total de 86 ojos de 64 pacientes, 42 correspondían a casos de retinoblastoma unilateral y 22 presentaban afección bilateral. La tasa de incidencia calculada fue de 6,4 por cada 100 000 nacidos vivos. Del grupo de pacientes con retinoblastoma unilateral el estadio A se presentó en un 2% (1 ojo), estadio B 2% (1 ojo), estadio C 7% (3 ojos), estadio D 19% (8 ojos), y estadio E 69% (29 ojos). En cuanto a los pacientes con retinoblastoma bilateral el estadio A se presentó en un 9% (4 ojos), estadio B 18% (8 ojos), estadio C 5% (2 ojos), estadio D 43% (19 ojos), y estadio E 25% (11 ojos). De los 86 ojos afectados 4 se presentaron de manera atípica y tres pacientes tuvieron una segunda malignidad. La mayoría de estas recidivas ocurrieron entre los 6 y los 12 meses de finalizado el tratamiento con quimioterapia sistémica, el 28.1% de las recidivas ocurrieron en el tumor principal, 3.1% en forma de siembras vítreas, 3.1% como un tumor de novo, y el 9.4% presentaron afección simultánea en la zona del tumor principal y en la cavidad vítrea. La tasa de supervivencia global calculada para el período junio 2005- junio 2018 es de 94%.

CONCLUSIONES: los casos de retinoblastoma en Costa Rica se diagnostican a edades tempranas tal y como sucede en países desarrollados, sin embargo llama poderosamente la atención que los estadios en los que se captan nuestros pacientes son estadios más avanzados, lo que nos lleva a proponer la posibilidad de que nos estamos enfrentando a una forma más agresiva de la enfermedad en Costa Rica. Es destacable que a pesar de que los datos orientan a que la forma de presentación de retinoblastoma en Costa Rica es más severa, en términos de supervivencia y preservación del globo ocular alcanzamos cifras de países de primer mundo

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE RETINOBLASTOMA	3
Tabla 2. INCIDENCIA DE RETINOBLASTOMA REPORTADA EN LOS ESTADOS UNIDOS	28
Tabla 3. VARIACIÓN GEOGRÁFICA SEGÚN EDAD AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO Y MORTALIDAD.	30

INTRODUCCIÓN

El retinoblastoma representa aproximadamente 4% de todas las malignidades pediátricas, y es el tumor intraocular maligno más frecuente en niños. Se estima que se diagnostican alrededor de 250-300 nuevos casos de retinoblastoma en los Estados Unidos cada año, y 5000 casos alrededor del mundo. (Shields & Shields, 2006) En Costa Rica, un estudio de retinoblastoma entre 2009-2015 en el Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", reportó una incidencia de 0.83 por cada 10000 nacidos vivos. (Chen-Lo, 2017)

Cerca de un 95% de los niños con retinoblastoma en los Estados Unidos y otros países desarrollados sobreviven a esta malignidad, sin embargo la tasa de supervivencia mundial es cercana a un 50%. Esta diferencia se atribuye a la detección tardía de la enfermedad en países subdesarrollados, en donde a menudo se diagnostica en estadios avanzados. En Brasil la edad media de presentación es de aproximadamente 25 meses, mientras que en los Estados Unidos las estadísticas establecen 18 meses en promedio. (Shields & Shields, 2006)

El retinoblastoma puede clasificarse en tres maneras distintas: unilateral o bilateral, esporádico o familiar, y heredable (mutación germinal) o no heredable (mutación somática). Los términos uni o bilateral se utilizan para describir el fenotipo del paciente, si por lo contrario se desea catalogar el paciente según su genotipo resulta adecuado denominarlo heredable o no heredable. El término familiar se utiliza para describir a aquellos pacientes o familias en los cuales la mutación germinal ha pasado entre generaciones, mientras que esporádico se refiere a la ausencia de historia familiar. El término esporádico no es intercambiable con una mutación somática dado que la mayoría de casos con mutación germinal corresponden a mutaciones de Novo. (Schachat & Hinton, 2018)

Cerca del 60% de todos los pacientes con retinoblastoma presentan la forma no heredable de la enfermedad, lo que implica una expectativa de vida normal si se cura el

retinoblastoma. El restante 40% es portador de la mutación germinal RB1 y por tanto tienen una predisposición a presentar malignidades a lo largo de su vida. Aquellos pacientes que heredan un alelo mutado inactivo del gen RB1 tienen la predisposición a padecer cáncer, pero se requiere una segunda mutación en al menos un retinoblasto para que se desarrolle el retinoblastoma. Sin embargo la probabilidad de que un retinoblasto adquiera la segunda mutación es muy elevada, se dice que una persona con un alelo mutado desarrollará retinoblastoma con un 90-95% de probabilidad. (Schachat & Hinton, 2018)

En 1960 se desarrolla la primera clasificación de retinoblastoma denominada Clasificación Reese-Ellsworth, para ese momento la radioterapia de haz externo era el tratamiento conservador más popular en el manejo de pacientes con retinoblastoma. A mediados de 1990 se dio un cambio gradual en el tratamiento conservador de estos pacientes, reemplazándose la radioterapia de primera línea, por el uso de quimioterapia sistémica combinada con terapias focales. Este nuevo paradigma de tratamiento cambió las variables que limitaban el control del Retinoblastoma, dado que a diferencia de los ojos tratados con radioterapia en los cuales el tamaño, la ubicación y el número de lesiones era la variable limitante, con la quimioterapia el control de la enfermedad está relacionado predominantemente al manejo de las siembras vítreas y subretinianas asociadas. Como consecuencia del viraje en el tratamiento de estos pacientes en Abril 2003 se desarrolló una nueva clasificación denominada Clasificación Internacional de Retinoblastoma basada principalmente en la extensión del tumor en la cavidad vítrea y el espacio subretiniano, con consideraciones menores en cuanto al tumor y la localización. (Shields, y otros, 2006)

La Clasificación Internacional del Retinoblastoma pretende simplificar la forma de clasificar la enfermedad al mismo tiempo que predice el éxito del tratamiento, cabe recalcar que no pretende predecir mortalidad ni el resultado visual final. Como parte del presente estudio evaluamos la confiabilidad de la Clasificación internacional del Retinoblastoma para predecir el éxito global de la quimio reducción en términos de preservación de globo ocular. (Shields, y otros, 2006)

Existen tres versiones distintas de la Clasificación Internacional de Retinoblastoma, la versión de los Ángeles desarrollada por Murphree et al., la versión de Filadelfia por Shields et al., y la versión de el Grupo de Oncología Infantil (COG). Las tres clasificaciones utilizan la nomenclatura de la letra A a la E, sin embargo existen diferencias importantes especialmente en el grupo D y E de tumores. No es el propósito de el presente trabajo mencionar en detalle los aspectos específicos de cada versión, en la tabla #1 se describe la clasificación por Shields et al., misma que se utilizara para clasificar los pacientes de nuestra población en estudio. (Shields & Shields, 2006)

GRUPO	REFERENCIA RÁPIDA	ASPECTOS ESPECIFICOS
A	Tumor pequeño	Retinoblastoma ≤ 3 mm
b	Tumor grande Localización macular o yuxtapapilar. Líquido subretinal	Retinoblastoma > 3 mm o Retinoblastoma macular (≤ 3 mm de la foveola) Retinoblastoma yuxtapapilar (≤ 1.5 mm del disco) fluido subretinal adicional (≤ 3 mm del margen)
c	Siembras focales	Siembras subretinales ≤ 3 mm del tumor Siembras vítreas ≤ 3 mm del tumor Siembras subretinales y vítreas ≤ 3 mm del tumor
d	Siembras difusas	Siembras subretinales > 3 mm del tumor Siembras vítreas > 3 mm del tumor Siembras subretinales y vítreas > 3 mm del tumor
E	Retinoblastoma extenso	Retinoblastoma que ocupa $> 50\%$ del globo o Glaucoma neovascular Medios opacos por hemorragia en cámara anterior, vítreo o espacio subretinal Invasión postlaminar del nervio óptico, coroides (> 2 mm), esclera, órbita, y cámara anterior.

Tabla 1. Clasificación Internacional de Retinoblastoma. (Shields & Shields, 2006)

El manejo de los pacientes con retinoblastoma se ha mantenido en evolución durante más de 100 años, sin embargo en la última década el ritmo de los avances se ha disparado de manera exponencial. La introducción de la quimioterapia intraarterial y la quimioterapia intravítrea ha transformado los algoritmos de tratamiento, y es por esto que actualmente la mayoría de pacientes en los mejores centros alrededor del mundo reciben una o ambas modalidades de tratamiento. (Abramson, Shields, Munier, & Chantada, 2015)

Cada caso debe manejarse de manera individualizada tomando en cuenta el riesgo de metástasis o de segundas malignidades, el estado sistémico del paciente, la lateralidad de la enfermedad, el tamaño, la localización del tumor y el pronóstico visual estimado. La Clasificación Internacional de Retinoblastoma se puede utilizar como una herramienta orientadora que permite agrupar los pacientes para definir el manejo que requiere cada paciente. (Shields & Shields, 2006)

Los tumores del grupo A y B unilaterales pueden ser manejados con fotocoagulación láser o crioterapia, con la única excepción de los aquellos pacientes que tienen lesiones que afectan la fóvea dado que el riesgo de comprometer la visión central es muy alto. En estos pacientes con afección foveal se prefiere el uso de quimioterapia sistémica o intrarterial que reduzca el tamaño del tumor antes de utilizar tratamiento definitivo con láser. (Shields & Shields, 2006)

El retinoblastoma unilateral estadio C, el cual presenta diseminación del tumor hacia el vítreo o el espacio subretinal, tiene una alta tasa de respuesta a la quimio reducción. La quimioterapia sistémica aplicada en seis ciclos de carboplatino, etopósido y vincristina es el régimen más comúnmente utilizado. (Wilkinson, Hinton, Sadda, & P., 2018)

En los pacientes con Retinoblastoma grupo D unilateral se puede utilizar como tratamiento de primera línea quimioterapia intraarterial, intravítrea o sistémica. En los principales

centros especializados del mundo se utiliza la quimioterapia intraarterial como primera opción terapéutica , a excepción de los casos de niños menores de 3 meses cuyo peso sea menor de 7 kg, situación en la cual se prefiere utilizar carboplatino sistémico temporalmente y diferir la cateterización de la arteria femoral hasta que el niño alcance la edad y el peso meta. Por otra parte, en los centros en donde actualmente se utiliza de primera línea la quimioterapia sistémica para este grupo de pacientes esta indicado la utilización de quimioterapia intraarterial o intravítrea en el caso de falla terapéutica. (Abramson, Shields, Munier, & Chantada, 2015)

El Estadio E es el grupo de afección más severa, razón por la cual por mucho tiempo se asocio con sinónimo de Eucleación. Al día de hoy aun los pacientes con buftalmos, glaucoma neovascular siembras en el humor acuoso, phthisis o extensión transescleral se manejan con enucleación primaria. Sin embargo se sabe actualmente que aquellos pacientes con desprendimiento de retina total son candidatos ideales para quimioterapia intraarterial , se ha reportado que 90% de los ojos con desprendimientos de retina extensos se pueden salvar. En los países en vías de desarrollo en los que no se cuenta con esta terapia, la enucleación sigue siendo el manejo más común para estos pacientes. (Abramson, Shields, Munier, & Chantada, 2015)

No existe un consenso para el manejo de enfermedad bilateral. En general se dice que los pacientes con tumores pequeños extrafoveales se puede manejar con tratamiento focal. En el caso de enfermedad avanzada bilateral o tumores cuyas dimensiones no permiten utilizar tratamientos focales, algunos autores prefieren el uso de quimioterapia sistémica y diferir el uso de quimioterapia intraarterial para pacientes que no responden a la primera línea de tratamiento. (Abramson, Shields, Munier, & Chantada, 2015)

Quizás el aspecto más desafiante del tratamiento del retinoblastoma es el control de las siembras subretinales y vítreas. Aunque el manejo actual de los pacientes en los grandes centros especializados ha tenido resultados excelentes en general, no es infrecuente el

reporte de casos de siembras subretinales que responden de manera parcial al tratamiento, y aun mas común pacientes con siembras vítreas persistentes o recurrentes. Reportes previos en pacientes con siembras vítreas hablan de tasas de preservación del globo ocular de 64% a cinco años en pacientes tratados con quimioterapia más radioterapia. (Ghassemi & Shields, 2012)

La quimioterapia intraarterial ha venido a contribuir en el control de los pacientes con siembras subretinianas en las ultimas décadas , sin embargo las siembras vítreas en parte debido a su localización en el vítreo lejos del aporte sanguíneo , frecuentemente responden de manera parcial o no responden al uso de quimioterapia sistémica o intraarterial. En los últimos años se han desarrollado estudios orientados a documentar la eficacia y las complicaciones del uso de quimioterapia intravítrea para el tratamiento de siembras vítreas persistentes y recurrentes, los resultados generales han sido satisfactorios. (Shields C. , Manjandavida, Arepalli, Kaliki, Lally, & Shields, 2014)

En el año 2016, en respuesta al desafío que representa el manejo de pacientes con siembras vítreas recurrentes, y con el objetivo de aumentar la tasa de preservación ocular en esta población , se inicio la aplicación de melfalán intravítreo a los pacientes con esta forma de presentación clínica en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Actualmente pacientes con retinoblastoma bilateral y siembras vítreas refractarias a los tratamientos tradicionales se benefician del uso de Melfalán intravítreo en nuestro centro.

Basados en las características morfológicas distintas de las siembras vítreas, estas se pueden clasificar en tres clases distintas: polvo (clase 1), esferas (clase 2) y nubes (clase 3). Las siembras clase 1 (polvo) se piensa son resultado del desplazamiento individual de células tumorales hacia el vítreo, las siembras clase 2 (esferas) parecen ser resultado de un desplazamiento similar al que ocurre en las tipo 1 seguido de una expansión clonal esférica. Las nubes se asume son resultado de una transferencia masiva de células tumorales al vítreo. (Amran, y otros, 2017)

A pesar de la eficacia general de la quimioterapia intravítrea , se ha visto que no todos las siembras vítreas responden de igual manera al tratamiento, razón por la cual ensayos clínicos han evaluado el uso de esta clasificación como predictor del número total de aplicaciones y la dosis de melfalán intravítreo que requiere cada paciente. Adicionalmente otros estudios han evaluado la correlación entre el tipo de siembra vítrea presente en el fondo de ojo y la edad del paciente, la extensión de la enfermedad , la localización del tumor principal y la frecuencia de recurrencias. (Francis, Marr, & Abramson, 2016)

La principal preocupación en el manejo de los pacientes con Retinoblastoma luego de la quimio reducción es la falta de estabilidad en el control tumoral durante el seguimiento. Se han desarrollado estudios en otras latitudes con el objetivo de predecir el riesgo de recurrencia posterior a la quimio reducción inicial . La relación entre las características iniciales del tumor al fondo de ojo y la probabilidad de recurrencias en el curso de la enfermedad, resultan útiles como una herramienta orientadora para determinar cuales pacientes requieren seguimientos mas frecuentes y estrictos. (Shields, Honavar, Shields, Demirci, Meadows, & Naducilath, 2002)

OBJETIVOS

Objetivo general: Describir las características epidemiológicas y la evolución de los pacientes con el diagnóstico de retinoblastoma en el Servicio de Oftalmología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" durante el periodo comprendido entre Junio 2005 y Junio 2018.

Objetivos específicos:

- a) Establecer la incidencia de retinoblastoma en Costa Rica.
- b) Determinar la distribución de la población en estudio según edad al momento del diagnóstico, estadio de la enfermedad y existencia de historia familiar.
- c) Determinar la tasa de enucleación y la tasa de mortalidad.
- d) Registrar la relación entre la historia familiar de retinoblastoma y la edad al momento del diagnóstico.
- e) Establecer la relación entre el estadio de la enfermedad y la tasa de enucleación.
- f) Relacionar la edad al momento del diagnóstico con la tasa de enucleación.
- g) Determinar el número de ojos afectados que requirieron el uso de quimioterapia adicional después del término del tratamiento con quimioterapia inicial, y relacionarlo con el estadiaje de la enfermedad.
- h) Registrar el tiempo promedio que transcurre entre la finalización de la quimioterapia inicial y la documentación de recidivas.
- i) Establecer la forma de recidiva más frecuente en nuestro medio.
- j) Reconocer el tipo más frecuente de siembras presentes en el fondo de ojo al momento del diagnóstico.
- k) Relacionar el tipo de siembra vítrea presente al momento del diagnóstico, con la probabilidad de enucleación

METODOLOGÍA

Se obtuvo la aprobación del Comité Ético Científico del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” para el desarrollo del presente estudio retrospectivo. Se incluyeron en el estudio las historias clínicas de todos los pacientes con diagnóstico de retinoblastoma, entre los 0 y los 13 años de edad, atendidos en el Servicio de Oftalmología del Hospital Nacional de Niños en el período comprendido de junio 2005 a junio 2018. Se excluyeron aquellos pacientes que abandonaron el seguimiento, y los que no aceptaron el tratamiento.

Para identificar los pacientes se solicitó al servicio de estadística del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” la lista de pacientes que cumplían con los criterios de inclusión del estudio. Estos pacientes se dividieron en dos grupos según su fenotipo (afección uni o bilateral), al grupo de retinoblastoma unilateral se le aplicó la hoja de recolección de datos #1 y la hoja de recolección de datos #2 se le aplicó a los pacientes con retinoblastoma bilateral, ambas hojas de recolección se anexan al final del presente documento. La información fue recolectada de los expedientes electrónicos y físicos, y los datos se digitalizaron y se almacenaron en una base de datos electrónica.

Dado que algunos datos sobre las características del fondo de ojo no se encontraban documentados en la totalidad de los expedientes, concretamente los que se referían a la clasificación de las siembras vítreas presentes al momento del diagnóstico, se realizó una revisión exhaustiva de las fotografías de fondo de ojo tomadas durante las exploraciones bajo anestesia general de cada paciente para completar los datos faltantes.

RESULTADOS

Un total de 86 ojos de 64 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión del presente estudio. Del total de pacientes, 42 correspondían a casos de retinoblastoma unilateral y 22 presentaban afección bilateral.

Incidencia

En el periodo entre 2005-2018 en el Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", la tasa de incidencia total de retinoblastoma fue de 6,4 por cada 100 000 nacidos vivos. Mientras que las tasas de incidencia para retinoblastoma unilateral y bilateral fueron de 4.2 y 2.2 por cada 100 000 nacidos vivos respectivamente.

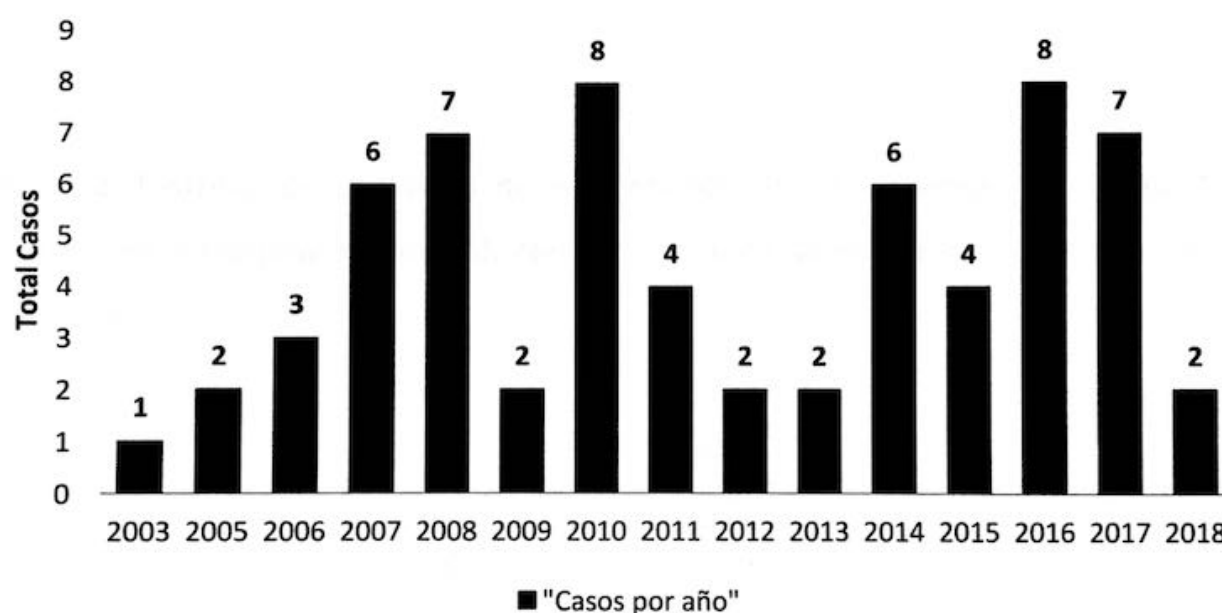
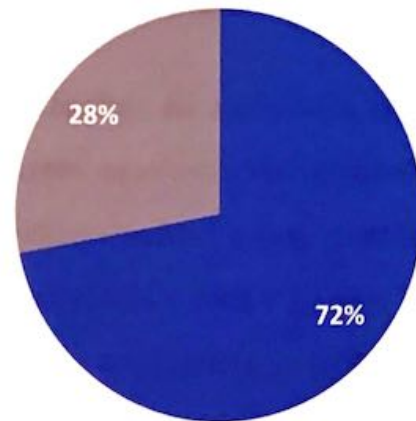


Gráfico 1. Distribución de casos nuevos de retinoblastoma unilateral y bilateral por año en el Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera".

Edad de presentación

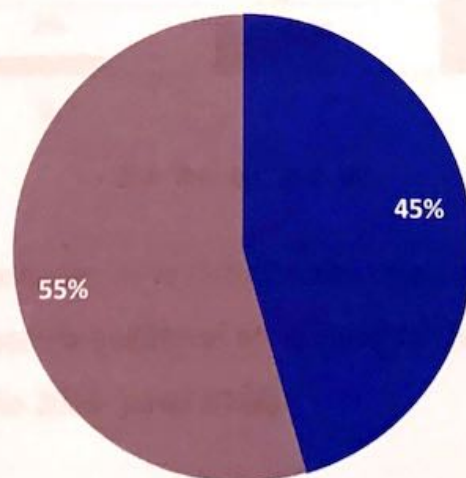
En los gráficos 2 y 3 se muestra la distribución por edad de presentación de los casos de retinoblastoma unilateral y bilateral respectivamente. De los 42 pacientes con retinoblastoma unilateral, un 28% fue diagnosticado antes del año de edad y el restante 72% al año o luego de cumplirlo. Por otra parte, del grupo de pacientes con retinoblastoma bilateral se documentó que un 55% de los pacientes eran menores de un año al momento

del diagnóstico, y 45% fueron diagnosticados al tener la edad de un año o mayor .



■ un año o mayor ■ menor un año

Gráfico 2. Distribución por edad de presentación de los pacientes con retinoblastoma unilateral en el Hospital Nacional de Niños “ Dr. Carlos Sáenz Herrera” (período junio 2005-junio 2018).



■ un año o mayor ■ menor a un año

Gráfico 3. Distribución por edad de presentación de los pacientes con retinoblastoma bilateral en el Hospital Nacional de Niños “ Dr. Carlos Sáenz Herrera” (período junio 2005-

junio 2018).

Estadio según la Clasificación Internacional del Retinoblastoma.

La distribución por estadios se realizó de acuerdo a la versión de Shields et al. de la Clasificación Internacional del Retinoblastoma. Del grupo de pacientes con retinoblastoma unilateral el estadio A se presentó en un 2% (1 ojo), estadio B 2% (1 ojo), estadio C 7% (3 ojos), estadio D 19% (8 ojos), y estadio E 69% (29 ojos). En cuanto a los pacientes con retinoblastoma bilateral el estadio A se presentó en un 9% (4 ojos), estadio B 18% (8 ojos), estadio C 5% (2 ojos), estadio D 43% (19 ojos), y estadio E 25% (11 ojos).

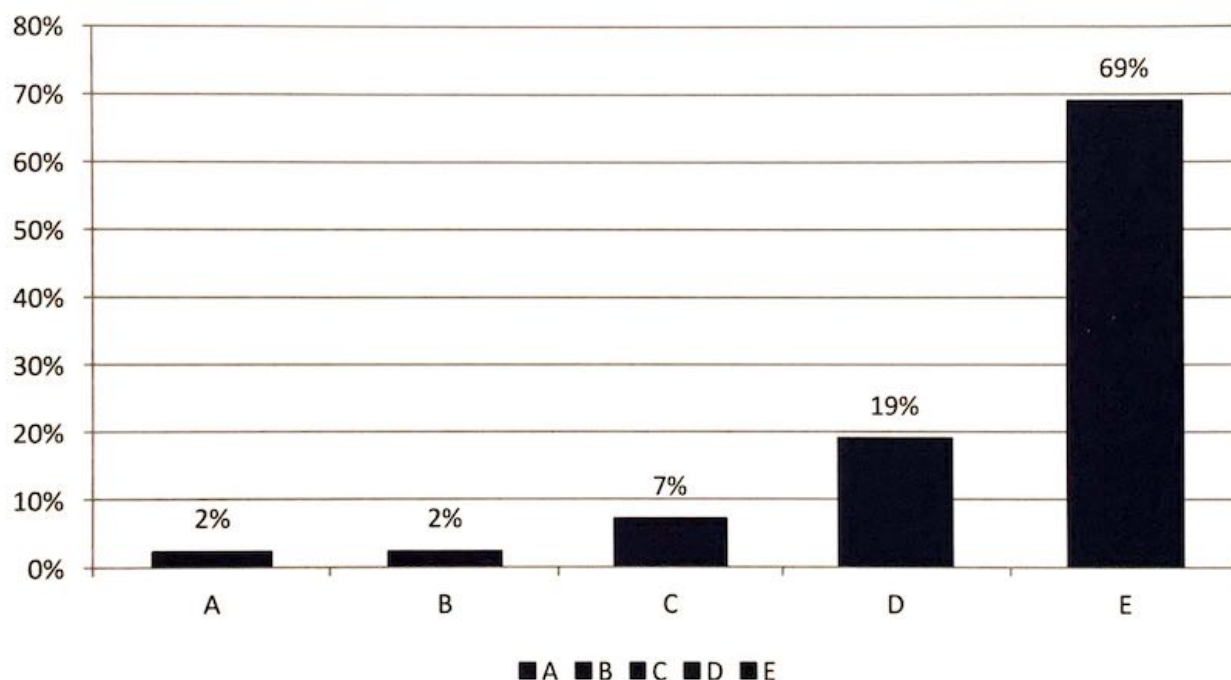


Gráfico 4. Distribución por estadio de la Clasificación Internacional de Retinoblastoma de los pacientes con retinoblastoma unilateral en el Hospital Nacional de Niños “ Dr. Carlos Sáenz Herrera” (período junio 2005- junio 2018).

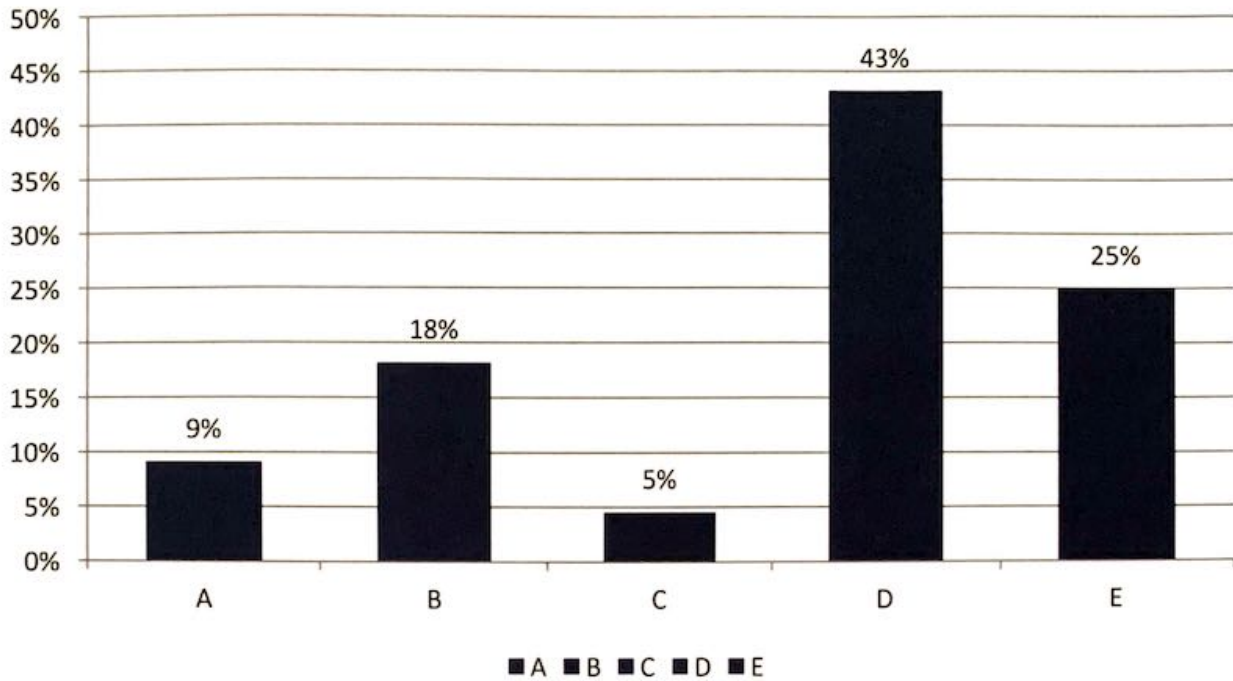


Gráfico 5. Distribución por estadio de la Clasificación Internacional de Retinoblastoma de los pacientes con retinoblastoma bilateral en el Hospital Nacional de Niños “ Dr. Carlos Sáenz Herrera” (período junio 2005- junio 2018).

Formas de presentación atípicas.

Un 4.6% (4 ojos) de los 86 ojos afectados tuvieron formas atípicas de presentación. Los cuatro casos correspondían a pacientes con retinoblastoma unilateral esporádico estadio E. Las formas de atípicas de presentación fueron glaucoma agudo de ángulo cerrado, celulitis peri orbitaria, phthisis bulbi y un paciente con retinoblastoma infiltrativo difuso.

Historia familiar.

El gráfico 6 divide los pacientes con retinoblastoma unilateral de acuerdo a la existencia o ausencia de historia familiar de la enfermedad; de este grupo de pacientes un 7% de los pacientes presentaron antecedentes heredofamiliares positivos, mientras que en el restante 93% no se documentó historia de retinoblastoma en la familia. Por otra parte, el

gráfico 7 muestra que el 41% de los pacientes con retinoblastoma bilateral tienen historia familiar de la enfermedad y el restante 59% de los casos son esporádicos.

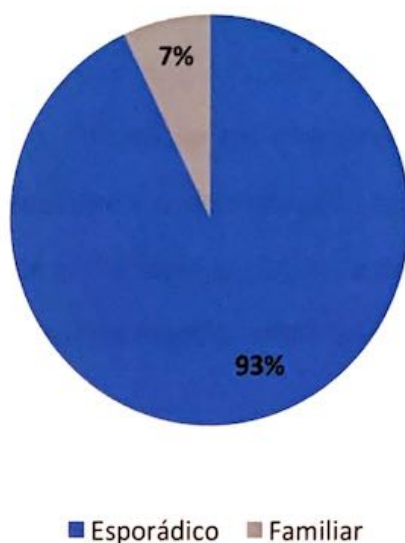


Gráfico 6. Distribución según historia familiar de retinoblastoma de los pacientes atendidos en el Hospital Nacional de Niños " Dr. Carlos Sáenz Herrera" con retinoblastoma unilateral (período junio 2005- junio 2018).

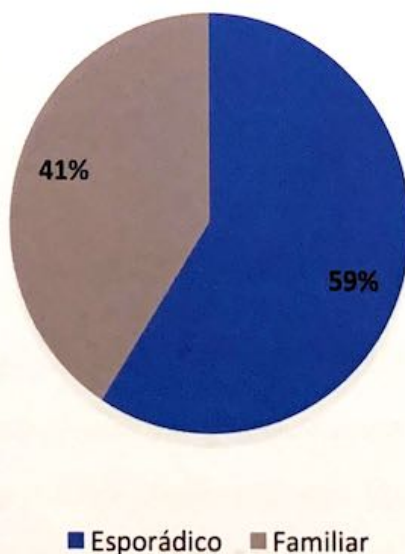


Gráfico 7. Distribución según historia familiar de retinoblastoma de los pacientes con atendidos en el Hospital Nacional de Niños " Dr. Carlos Sáenz Herrera" con retinoblastoma bilateral (período junio 2005- junio 2018).

Segunda Malignidad

Tres pacientes del total de 65 pacientes presentaron una segunda malignidad durante el periodo del presente estudio, las tres asociadas a retinoblastoma bilateral. Los casos correspondían a un neuroblastoma, un angioma cavernoso de sistema nervioso central, y un rhabdomyosarcoma orbitario. Los pacientes que presentaron el neuroblastoma y el rhabdomyosarcoma orbitario requirieron quimioterapia adicional para el tratamiento de estas malignidades, mientras que el paciente al que se le diagnosticó el angioma cavernoso se trató con radioterapia tipo bisturí de rayos gamma en los Estados Unidos.

Enucleación.

Los pacientes con retinoblastoma unilateral en un alto porcentaje requieren enucleación, en nuestra población de estudio un 90,5% de los pacientes con el fenotipo tuvieron este desenlace. En contraparte, de los 44 ojos afectados en el grupo de pacientes con Retinoblastoma bilateral, solo 21 tuvieron que ser enucleados en el transcurso del tratamiento lo que representa un 47.7% de los ojos afectados.

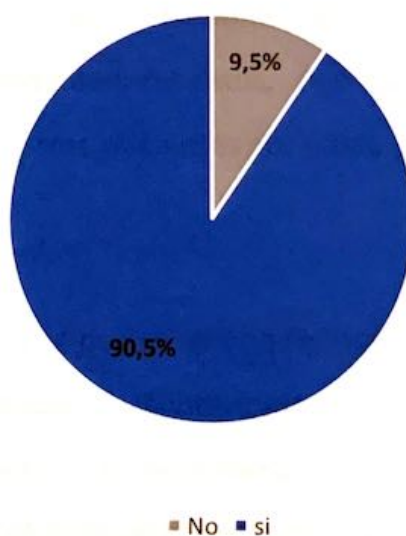


Gráfico 8. Enucleación en pacientes con retinoblastoma unilateral atendidos en el Hospital Nacional de Niños " Dr. Carlos Sáenz Herrera" (período junio 2005- junio 2018).

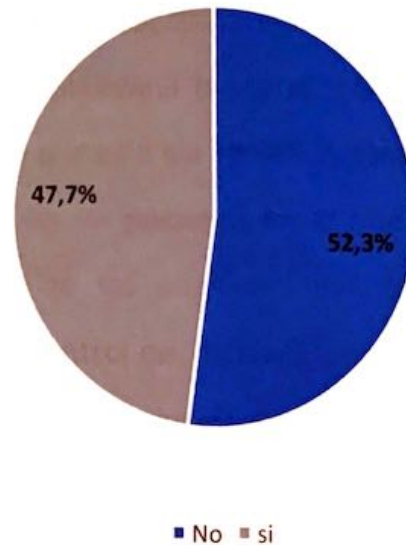


Gráfico 9. Enucleación en pacientes con retinoblastoma bilateral atendidos en el Hospital Nacional de Niños “ Dr. Carlos Sáenz Herrera” (período junio 2005- junio 2018).

Modalidades de tratamiento en pacientes con retinoblastoma bilateral

Todos los pacientes diagnosticados con retinoblastoma bilateral recibieron quimioterapia sistémica como primera línea de tratamiento. Tras concluir el protocolo de quimioterapia sistémica el 64% (14 pacientes) requirió tratamiento con quimioterapia adicional en algún momento del curso de la enfermedad. De estos, uno fue por segunda malignidad, diez pacientes por recidiva tumoral, y tres pacientes por pobre control de la enfermedad a pesar del tratamiento inicial.

de quimioterapia utilizada en pacientes con retinoblastoma bilateral que requirieron el uso adicional de quimioterapéuticos (Hospital Nacional de Niños)

En el gráfico 10 se muestran los 14 pacientes con retinoblastoma bilateral que requirieron el uso adicional de quimioterapéuticos, subdivididos según la modalidad de quimioterapia que se utilizó. La vía intraarterial fue empleada en cuatro pacientes en los cuales la quimioterapia sistémica inicial obtuvo un pobre control de la enfermedad, cabe mencionar que esta modalidad de tratamiento no está disponible en nuestro país, razón por la cual la opción de diferir la enucleación y recibir quimioterapia intraarterial en caso de pobre control la tuvieron solamente los pacientes que por sus propios medios viajaron a centros

especializados de los Estados Unidos y Argentina para someterse al procedimiento. De los 4 ojos que recibieron quimioterapia intraarterial solamente el 50% se lograron preservar. El 27% de los pacientes con retinoblastoma bilateral requirió de quimioterapia sistémica adicional, la aplicación adicional por esta vía se utilizó para el manejo de los pacientes con recidiva tumoral a excepción de un paciente en el que se utilizó para control de una segunda malignidad. Un 14% de los pacientes con retinoblastoma bilateral recibió tratamiento intravítreo para el control de recidiva tumoral en forma de siembras vítreas, esta modalidad de tratamiento fue introducido a partir de 2016 como parte del manejo de estos pacientes.

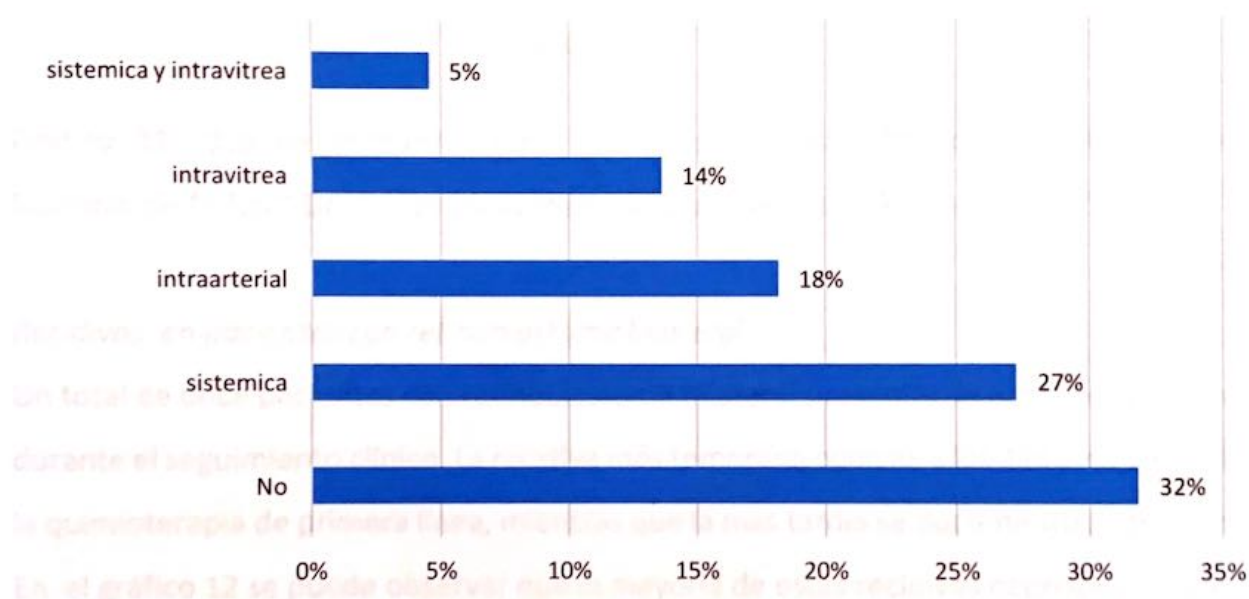


Gráfico 10. Modalidad de quimioterapia utilizada en pacientes con retinoblastoma bilateral que requirieron el uso adicional de quimioterapéuticos (Hospital Nacional de Niños “ Dr. Carlos Sáenz Herrera” , período junio 2005- junio 2018).

En cuanto al uso de radioterapia externa para el manejo de pacientes con retinoblastoma bilateral, resulta importante mencionar que desde el año 2013 dejó de utilizarse en el Hospital Nacional de Niños “ Dr. Carlos Sáenz Herrera” como opción terapéutica en retinoblastoma por el alto riesgo de segundas malignidades. En el gráfico 11 se muestra

que de los 22 pacientes con retinoblastoma bilateral un 30.4% recibieron radioterapia, mientras que el 69.6% se manejó únicamente con quimioterapia.

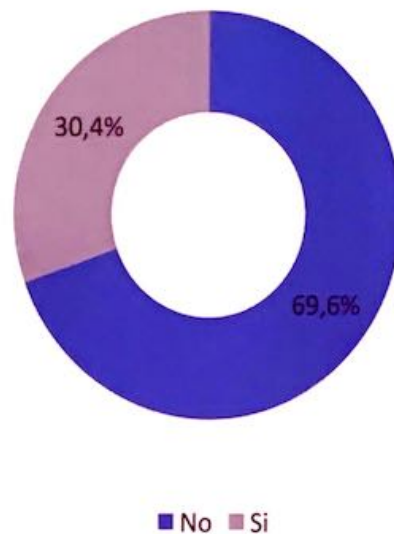


Gráfico 11. Uso de radioterapia en pacientes con retinoblastoma bilateral (Hospital Nacional de Niños “ Dr. Carlos Sáenz Herrera” , período junio 2005- junio 2018).

Recidivas en pacientes con retinoblastoma bilateral

Un total de once pacientes con retinoblastoma bilateral presentaron al menos una recidiva durante el seguimiento clínico. La recidiva más temprana ocurrió a los 4 meses de finalizada la quimioterapia de primera línea, mientras que la más tardía se documentó a los 22 meses. En el gráfico 12 se puede observar que la mayoría de estas recidivas ocurrieron entre los 6 y los 12 meses de finalizado el tratamiento con quimioterapia sistémica.

Las recidivas se clasificaron en cuatro categorías distintas según la ubicación anatómica de las lesiones. El 28.1% de las recidivas ocurrieron en el tumor principal, 3.1% en forma de siembras vítreas, 3.1% como un tumor de novo, y el 9.4% presentaron afección simultánea en la zona del tumor principal y en la cavidad vítrea.

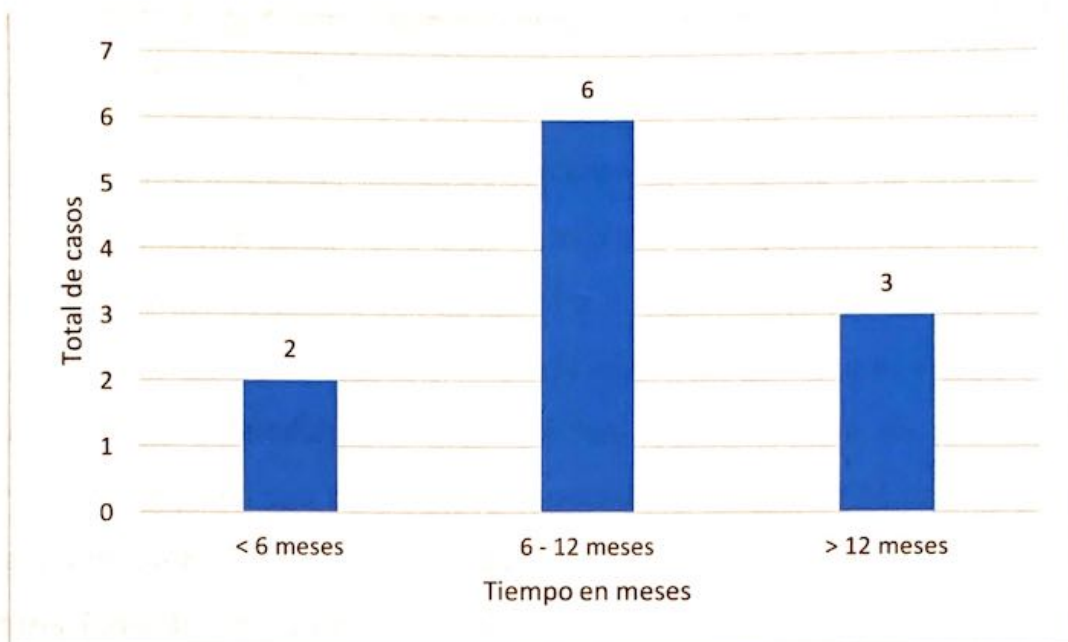


Gráfico 12. Tiempo que transcurre entre la finalización de la quimioterapia de primera línea y la documentación de la primera recidiva en pacientes con retinoblastoma bilateral. (Hospital Nacional de Niños “ Dr. Carlos Sáenz Herrera” , período junio 2005- junio 2018).

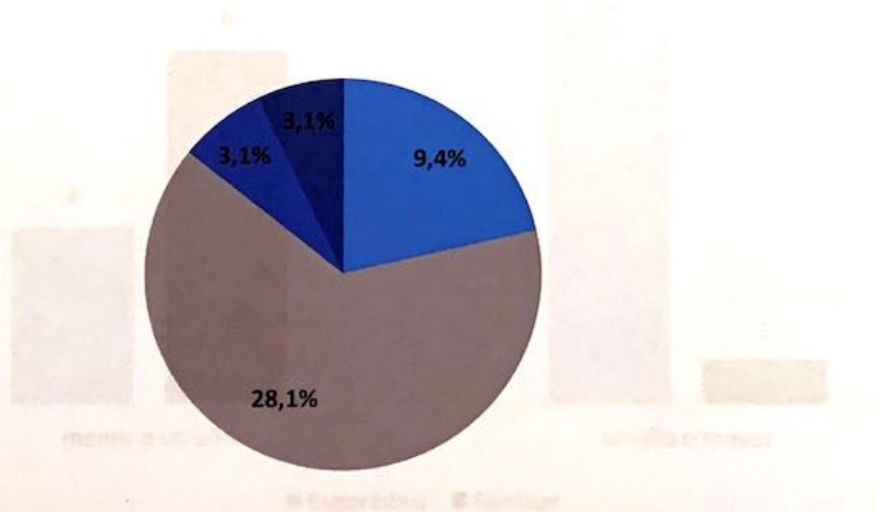


Gráfico 13. Forma de presentación de recidivas en los pacientes con retinoblastoma bilateral (Hospital Nacional de Niños “ Dr. Carlos Sáenz Herrera” , período junio 2005- junio 2018).

Gráfico 14. Hipótesis nula: edad al diagnóstico es independiente de la existencia de historia familiar. Hipótesis alternativa: edad al diagnóstico es dependiente de la historia familiar. Se rechaza la hipótesis nula con un p valor de 0,007 a un 95% de nivel de confianza.

Relación entre la historia familiar de Retinoblastoma y la edad al momento del diagnóstico en pacientes con retinoblastoma bilateral.

Es de nuestro interés evaluar si existe relación entre la historia familiar de la enfermedad y la edad de presentación de la misma, por tanto dado de que se trata de un análisis de variables cuantitativas se utilizo la herramienta estadística chi cuadrado para analizar si existe o no dicha relación. La hipótesis de que la edad al diagnóstico es independiente de la existencia de historia familiar de la enfermedad se rechazo con un p value de 0,007, situación que se respalda con los datos representados en el grafico 14 en el cual se observa que en el grupo de pacientes diagnosticados antes del año de edad predominan aquellos con historia familiar. En contraparte los pacientes que se les realizo el diagnostico de Retinoblastoma al año de edad o luego de esto en su gran mayoría son casos esporádicos.¹

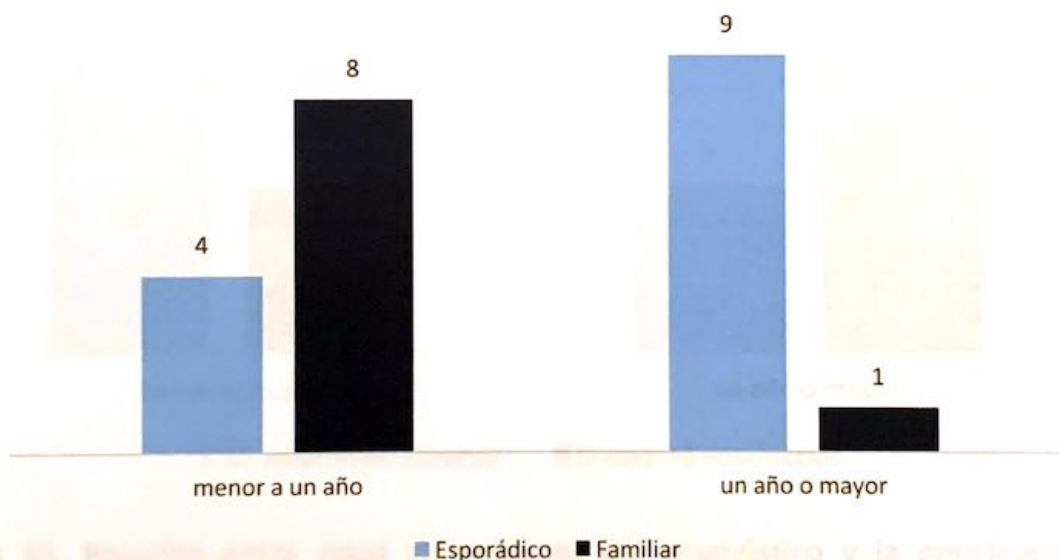


Gráfico 14. Relación entre historia familiar de la enfermedad y la edad al momento del diagnóstico en pacientes diagnosticados con Retinoblastoma bilateral en el Hospital Nacional de Niños “ Dr. Carlos Sáenz Herrera” (período junio 2005- junio 2018) .

¹ Hipótesis nula: edad al diagnóstico es independiente de la existencia de historia familiar.

Hipótesis alternativa: edad al diagnostico es dependiente de la historia familiar.

Se rechaza la hipótesis nula con un p value de 0,007 a un 95% de nivel de confianza.

Relación entre la edad al momento del diagnóstico y la enucleación del globo ocular en pacientes con retinoblastoma bilateral.

Con el objetivo de analizar si en el grupo de pacientes con Retinoblastoma bilateral existe una relación entre la necesidad de enucleación de un ojo afectado y la edad del paciente al momento del diagnóstico se realizó un análisis de variables categóricas mediante la aplicación de la prueba chi cuadrado. De acuerdo a la prueba estadística aplicada se rechaza la hipótesis de que ambas variables son independientes, por lo que es posible que exista relación entre ellas. La relación mencionada se evidencia en el gráfico 14 en el cual se documenta que en la mayoría de los pacientes diagnosticados con la enfermedad antes del año de edad se logra preservar el globo ocular, mientras que en el grupo de pacientes con edad de un año o mayores al momento del diagnóstico la enucleación es el desenlace más frecuente.²

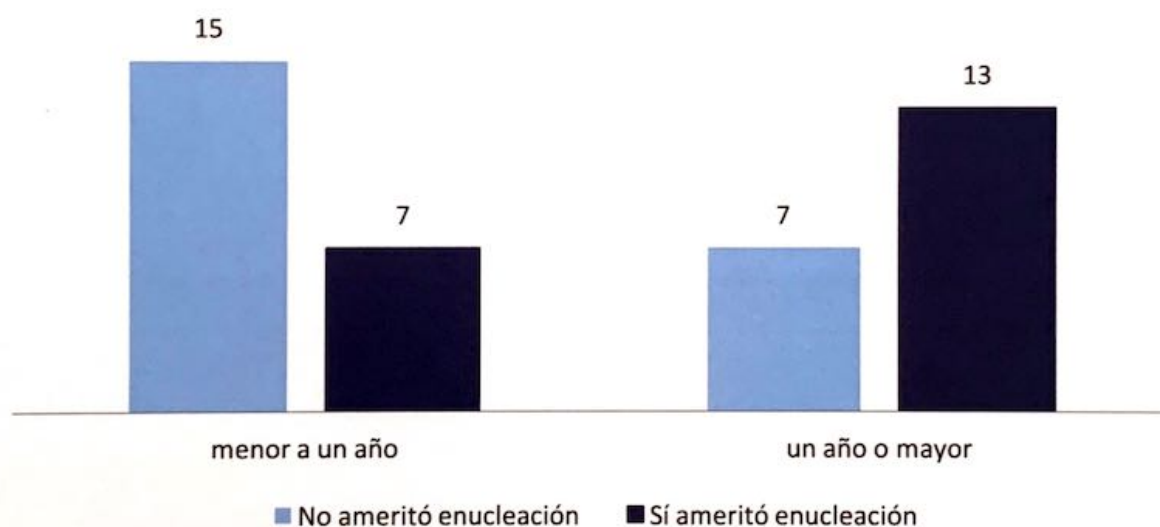


Gráfico 15. Relación entre edad al momento del diagnóstico y la enucleación como desenlace final en pacientes diagnosticados con Retinoblastoma bilateral en el Hospital Nacional de Niños “ Dr. Carlos Sáenz Herrera” (período junio 2005- junio 2018) .

² Hipótesis nula: frecuencia de enucleación es independiente a la edad de diagnóstico

Hipótesis alternativa: frecuencia de enucleación es dependiente a la edad de diagnóstico

Se rechaza la hipótesis nula con un p value de 0,032 a un 95% de nivel de confianza.

Relación entre el estadio de la enfermedad y enucleación del globo ocular en pacientes con retinoblastoma bilateral.

Con el propósito de validar el uso de la Clasificación Internacional del Retinoblastoma como predictor del éxito global de la quimio reducción en términos de preservación de globo ocular, se aplicó la prueba chi cuadrado para las variables: estadio de la enfermedad, y frecuencia de enucleación . Al aplicar la herramienta estadística para los pacientes en estadios avanzados D y E se comprueba que existe una relación con la necesidad de enucleación, misma que no existe para los pacientes en estadios tempranos A-B-C. El gráfico 16 demuestra que existe esta clara relación entre el estadio de la enfermedad y probabilidad de enucleación como desenlace final, dado que ningún paciente con retinoblastoma bilateral requirió enucleación cuando diagnóstico se realizó en estadios tempranos ³

³ Hipótesis nula: frecuencia de enucleación es independiente al estadio.

Hipótesis alternativa: frecuencia de enucleación es dependiente al estadio.

Se acepta la hipótesis nula con un *p value* 1 a un 95% de nivel de confianza para los estadios tempranos A-B-C.

Se rechaza la hipótesis nula con un *p value* 0,041 a un 95% de nivel de confianza para los estadios D-E.

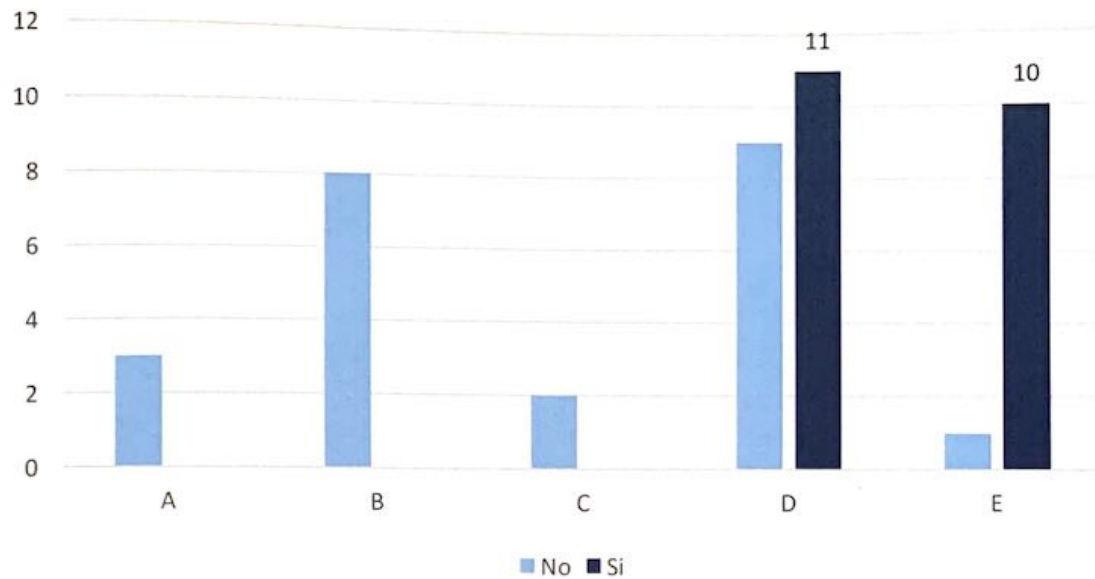


Gráfico 16 . Relación entre el estadio de la enfermedad y la enucleación como desenlace final en pacientes diagnosticados con retinoblastoma bilateral en el Hospital Nacional de Niños “ Dr. Carlos Sáenz Herrera” (período junio 2005- junio 2018) .

Relación entre el estadio de la enfermedad y la necesidad de quimioterapia adicional en pacientes con retinoblastoma bilateral.

El estadio de la enfermedad, de acuerdo a la Clasificación Internacional del Retinoblastoma, se evaluó como predictor de la necesidad de utilizar quimioterapia adicional al esquema inicial de manejo. No se hizo diferencia entre aquellos pacientes que requerían quimioterapéuticos adicionales para alcanzar el control de la enfermedad y los que los necesitaron para tratar recidivas tumorales. Se aplicó la prueba chi cuadrado para las variables: estadio de la enfermedad, y necesidad de utilizar quimioterapia adicional . Como resultado de este análisis estadístico se rechaza la hipótesis de que ambas variables son independientes, y por tanto es correcto afirmar que entre más avanzado el estadio del ojo afectado hay mayor probabilidad de que se necesite utilizar quimioterapia adicional. En el gráfico 16 se muestra como de los ojos clasificados en estadios D y C, 13 y 9

respectivamente requirieron tratamiento adicional con quimioterapia, mientras que en estadio temprano A solo un paciente lo necesito. ⁴

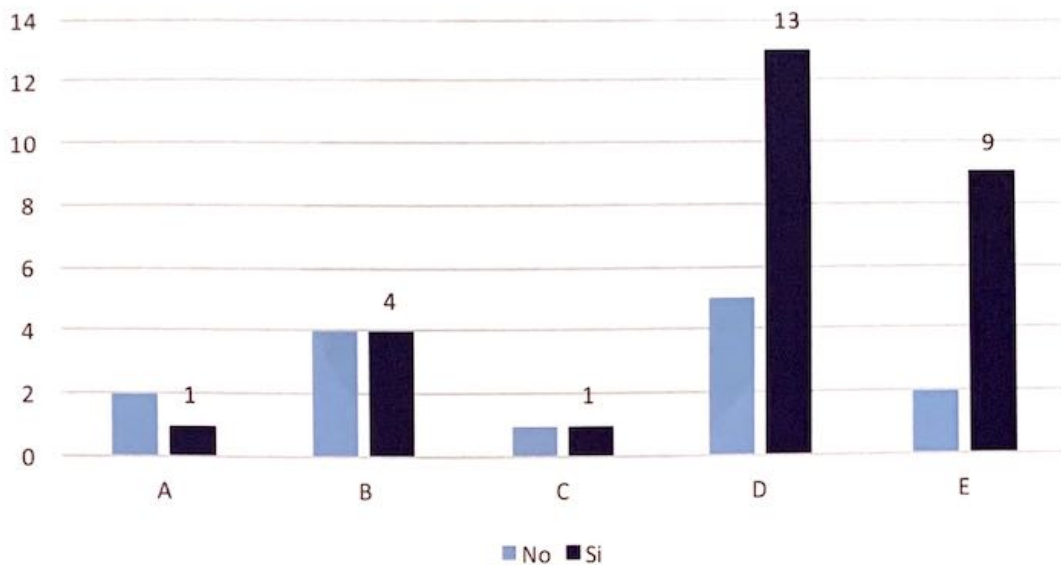


Gráfico 17 . Relación entre el estadio de la enfermedad y la necesidad de utilizar quimioterapia adicional en pacientes diagnosticados con retinoblastoma bilateral en el Hospital Nacional de Niños " Dr. Carlos Sáenz Herrera" (período junio 2005- junio 2018) .

Siembras vítreas y subretinianas en pacientes con retinoblastoma bilateral.

Relación entre el tipo de siembra presente y necesidad de enucleación

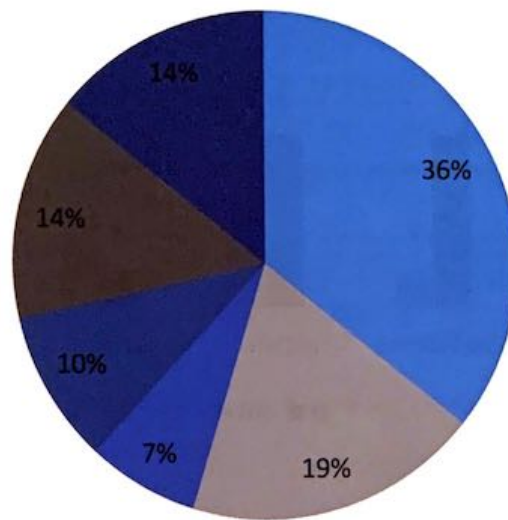
Debido a una afectación muy extensa del fondo de ojo, dos ojos de los 44 afectados por retinoblastoma bilateral no pudieron valorarse con detalle para determinar si existían siembras subretinianas o vítreas, y clasificar estas últimas. Para el resto de ojos afectados se determinaron la siguientes porcentajes, sin siembras 36%, nubes 19%, polvo 7%, afectados según el tipo de siembra presente en cada uno, y se realizó un análisis

con la herramienta chi cuadrado para establecer si existe o no relación entre ellas.

⁴ Hipótesis nula: frecuencia de enucleación es independiente al estadio de la enfermedad
Hipótesis alternativa: frecuencia de enucleación es dependiente al estadio de la enfermedad

Se rechaza la hipótesis nula con un *p value* de 0,042 a un 95% de nivel de confianza.

esférulas 10% , subretinales 14%, y un 14% tenían una combinación de al menos dos categorías.



■ No siembras ■ Nubes ■ Polvo ■ Esférulas ■ Combinación ■ Subretinales

Gráfico 17 . Frecuencia de presentación de siembras subretinales y vítreas en pacientes diagnosticados con retinoblastoma bilateral en el Hospital Nacional de Niños “ Dr. Carlos Sáenz Herrera” (período junio 2005- junio 2018) .

Relación entre el tipo de siembra presente al momento del diagnóstico y la probabilidad de enucleación

Con la intención de establecer si las características en el fondo de ojo al momento del diagnóstico pueden utilizarse como factor predictivo de enucleación se dividieron los ojos afectados según el tipo de siembra presente en cada uno, y se realizó un análisis estadístico con la herramienta chi cuadrado para establecer si existe o no relación entre ellas y la necesidad de enucleación. Se analizaron siete subgrupos: siembras subretinales, vítreas tipo dust, vítreas tipo esférulas, vítreas tipo nubes, combinación de cualquiera de las anteriores, pacientes sin siembras, y fondos de ojo no valorables por enfermedad avanzada. De

acuerdo a los datos analizados no es posible afirmar que alguno de los siete subgrupos esta relacionado más que los otros a la posibilidad de que el paciente requiera la enucleación.

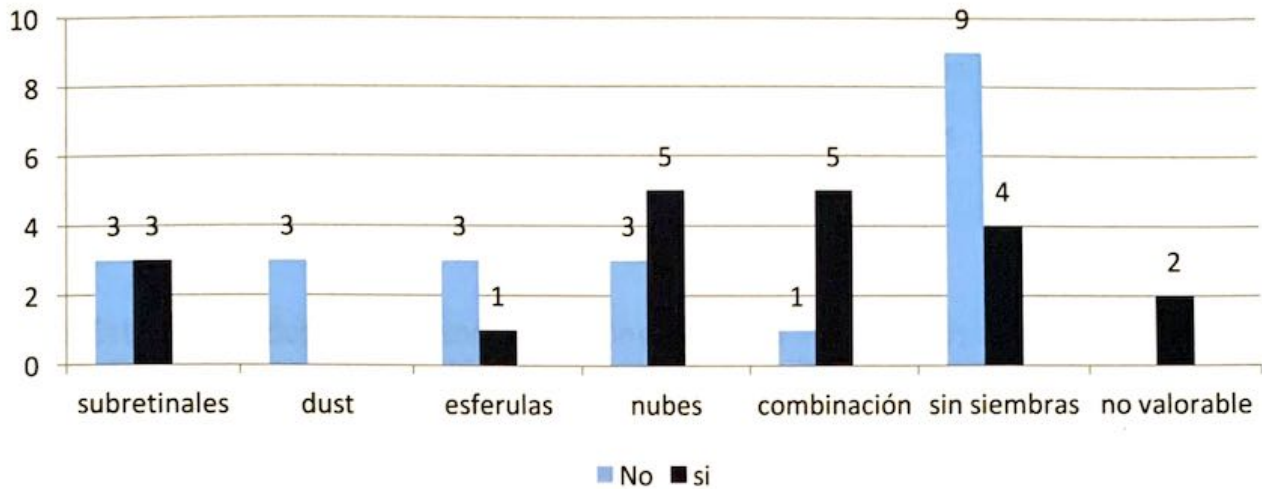


Gráfico 18 . Relación entre el tipo de siembra presente al momento del diagnóstico y la probabilidad de enucleación en pacientes con retinoblastoma bilateral en el Hospital Nacional de Niños “ Dr. Carlos Sáenz Herrera” (período junio 2005- junio 2018) .

Tasa de supervivencia global

La tasa de supervivencia global calculada para los pacientes diagnosticados con retinoblastoma en el Hospital Nacional de Niños “ Dr. Carlos Sáenz Herrera” en el período junio 2005- junio 2018 es de 94%. De los 64 pacientes, dos pacientes con retinoblastoma unilateral y dos con afección bilateral fallecieron. Al dividir la población según su fenotipo, la tasa de supervivencia para los pacientes con retinoblastoma bilateral y unilateral resulta en 91% y 95% respectivamente.

En síntesis, en Costa Rica tenemos una cifra de incidencia que es superior a la reportada para Estados Unidos y cercana a la del Norte de Europa, una zona conocida por tener la alta incidencia de la retinoblastoma. Ambos datos permiten concluir que en nuestra población tenemos una alta incidencia de la enfermedad.

DISCUSIÓN

Incidencia

La tasa de incidencia de retinoblastoma en Costa Rica en el periodo 2005-2018 fue de 64 por cada millón de niños nacidos vivos. Al analizar los resultados obtenidos en nuestro estudio con los reportes en otras partes del mundo podemos obtener conclusiones importantes.

En los Estados Unidos la incidencia de retinoblastoma ronda cifras mucho menores a las obtenidas en nuestra población. El cuadro 2 muestra los datos de incidencia publicados por diferentes estudios epidemiológicos en distintos periodos desde 1971, todos sin excepción registraron incidencias menores a la nuestra. (Broadus, Topham, & Singh, 2008)

Datos publicados por el ACCIS (*Automated Childhood Cancer Information System*) en el estudio "Incidencia de retinoblastoma y sobrevida de los niños Europeos (1978-1997)" reportan una incidencia acumulativa en el periodo 1988-1997 entre 44.2 y 67.9 por cada millón de nacimientos en Europa. Este mismo estudio reporta que existe una variación significativa en la incidencia de retinoblastoma a lo largo de las regiones europeas, siendo el norte de Europa la región con la incidencia más alta de retinoblastoma (67.9 por cada millón de nacimientos) . Esta incidencia elevada de retinoblastoma para el norte de Europa es consistente con tasas elevadas del resto de malignidades en esta zona geográfica al compararse con el resto del continente. (MacCarthy, Draper, Steliarova-Foucherb, & Kingston, 2006)

En síntesis, en Costa Rica tenemos una cifra de incidencia que es superior a la reportada para Estados Unidos y cercana a la del Norte de Europa, una zona conocida por tener una alta incidencia de la retinoblastoma. Ambos datos permiten concluir que en nuestro país tenemos una alta incidencia de la enfermedad.

Primer autor	Periodo de estudio	Incidencia		
		Nacidos vivos	< 5 años de edad / millón	<15 años de edad/ millón
Falls	?	1:20 000		
Macklin	?	1:24 000		
Devesa	1969-1971	1:18 000	11.0	
Pendergrass	1974-1976		11.0	3.6
Tamboli	1974-1985		10.9	
Young	1975-1995			3.8
Broadus	1975-2004		11.8	

Tabla 2. Incidencia de retinoblastoma reportada en los Estados Unidos. (Broadus, Topham, & Singh, 2008)

En cuanto a los datos de incidencia individuales según lateralidad de la enfermedad, el retinoblastoma unilateral tuvo una incidencia de 42 casos por cada millón de niños nacidos vivos, mientras que para el retinoblastoma bilateral fue de 22 casos por cada millón de nacidos vivos. La tendencia del retinoblastoma unilateral de presentarse más frecuentemente que la afección bilateral detectada en nuestra población es consistente con estudios epidemiológicos de los Estados Unidos y Europa. (Broadus, Topham, & Singh, 2008) (MacCarthy, Draper, Steliarova-Foucher, & Kingston, 2006)

Incidencia según sexo.

El Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER, por sus siglas en inglés), como parte del Instituto Nacional del Cáncer en los Estados Unidos, reportó en un estudio en 2014 basado en la base de datos del SEER 2000-2009 una tasa de incidencia total de 13.2 en los niños, y 11.2 las niñas, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Actualmente no existe una argumentación científicamente validada que explique una tasa de incidencia de retinoblastoma más elevada en varones, sin embargo se sabe que existe

la misma tendencia según datos del SEER para otros tumores de la infancia como leucemia linfocítica aguda, tumores del sistema nervioso central y neuroblastoma. En el presente estudio no encontramos diferencia estadísticamente significativa para la incidencia según sexo a diferencia del datos reportados por el SEER. (Wong, Tucker, Kleinerman, & Devesa, 2014)

Historia familiar

La hipótesis del doble hit propuesta por Knudson en 1971 asume que siendo el retinoblastoma dependiente de dos mutaciones secuenciales que afectan el gen Rb1, la herencia de la primera mutación a través de las células germinales lleva al desarrollo del fenotipo bilateral en la vasta mayoría de los casos. Por tanto, el retinoblastoma familiar con enfermedad unilateral es extremadamente raro. Nuestra población de estudio presentó historia familiar positiva en 7% de los casos de retinoblastoma unilateral y 41% en los casos de afección bilateral, estos resultados fueron los esperados de acuerdo a la teoría del doble hit. (Mastrangelo, De-Francesco, Leonardo, Lentini, & Hadjistilianou, 2007)

Edad al momento del diagnóstico

La edad de un niño al momento del diagnóstico de retinoblastoma es resultado de la base molecular (el retinoblastoma heredable se presenta a edad más temprana que los casos no heredables), y la respuesta médico social a los síntomas y signos de la enfermedad. Si comparamos los datos de edad promedio en zonas africanas de tercer mundo como Kenia y el este africano con la estadística de Estados Unidos y Canadá , se evidencia un retraso en la mayoría de países del continente Africano para el diagnóstico de la enfermedad tanto en los casos unilaterales como bilaterales. Este retraso se atribuye a factores socioeconómicos y el pobre reconocimiento de los signos de alarma que demora la consulta a los servicios de salud. (Dimaras, y otros, 2012)

	Edad Promedio al diagnóstico (meses)		Mortalidad (%)
	Unilateral	Bilateral	
<i>Europa</i>			
<i>Todos los países</i>	--	--	5-11%
<i>Asia</i>			
<i>Taiwán</i>	27	16	36%
<i>África</i>			
<i>Nigeria</i>	31	15	--
<i>Este Africano</i>	36	24	--
<i>Kenia</i>	36	25	73%
<i>América</i>			
<i>Brasil</i>	--	--	5-22%
<i>Canadá</i>	27	15	1%
<i>Estados Unidos</i>	25	13	--
<i>Honduras</i>	--	--	35-73%
<i>México</i>	31	20	11%

Tabla 3. Variación Geográfica según edad al momento del diagnóstico y mortalidad. Modificada de Dimaras, y otros, 2012.

En el presente estudio se documentó una edad promedio al diagnóstico de 24 meses para los pacientes con Retinoblastoma unilateral y 13 meses para el grupo de pacientes con afección bilateral. Estos datos nos sitúan en una posición similar a los sistemas de salud de países de primer mundo como los Estados Unidos, Canadá y Taiwán (Cuadro 3) . El diagnóstico oportuno no solo depende de una cobertura amplia del sistema de salud que permita a todo niño el acceso a la evaluación inicial sino también que se establezca la sospecha inicial en los padres o los funcionarios de primer nivel de atención, y por supuesto de un adecuado engranaje que permita que rápidamente un paciente con signos de alarma pueda ser referido y evaluado en el tercer nivel de atención para hacer el diagnóstico definitivo y recibir el tratamiento adecuado. Por tanto, estos datos constituyen un resultado

alentador y resaltan la labor del primer nivel de atención para identificar las banderas rojas, así como la eficiencia para la referencia al tercer nivel de atención de manera oportuna. (Dimaras, y otros, 2012)

Estadio al momento del diagnóstico.

La mayoría de los pacientes son diagnosticados en nuestro centro en estadios avanzados de la enfermedad, tanto en los casos de presentación unilateral como bilateral. Del total de pacientes con retinoblastoma unilateral 11% se diagnosticaron en estadios tempranos de la enfermedad, 19% en estadio D y 69% en estadio E; por tanto los estadios avanzados fueron la forma de presentación más frecuente. De manera similar, los pacientes con retinoblastoma bilateral se diagnosticaron 43% en estadio D, 25% en estadio E y solo una tercera parte del total se captó en estadios tempranos.

Shields *et al.* realizó un estudio intervencional prospectivo en el que incluyeron 249 ojos de 163 pacientes con retinoblastoma tratados con quimioterapia entre julio 1994 y junio 2004. De los 249 ojos evaluados en este estudio, 23 se clasificaron como estadio A (9%), 96 estadio B (39%), 21 estadio C (8%), 109 estadio D (44%). Resulta importante destacar que los ojos estadio E, dado que no recibieron quimioterapia y se trataron con enucleación, no se incluyeron en este estudio. Los resultados mostraron un porcentaje de presentación elevada tanto para el estadio temprano B, como del estadio D. (Shields C., Manjandavida, Arepalli, Kaliki, Lally, & Shields, 2014)

Chung *et al.* en un estudio retrospectivo que incluyó los registros médicos de 70 niños diagnosticados con retinoblastoma bilateral entre 2000 y 2006 en Korea, reportó que la mayoría de pacientes fueron diagnosticados en estadio B (23.8%), estadio D (38.8%) y estadio E (23.8%) (Chung, Sa, Koo, Sung, & Ham, 2008). De manera similar a los resultados presentados por Chung *et al.* y Shields *et al.* en el artículo "The International Classification of Retinoblastoma Predicts Chemoreduction Success", otros estudios coinciden en que el estadio B temprano es una de las formas de presentación más frecuente del retinoblastoma

en los países desarrollados, alcanzando porcentajes de presentación incluso mayores a los de estadios avanzados en algunas series (El-Zomor, y otros, 2015).

En contraparte, un estudio en el suroeste asiático mostró que la mayoría de pacientes con retinoblastoma se diagnosticaron en estadios avanzados de la enfermedad, un 64.3% se clasificó como estadio E, 25.4% estadio D, 7% estadio C, 3.3% estadio B y ningún caso en estadio A. Son pocos los estudios que reportan el porcentaje de presentación de retinoblastoma según la Clasificación Internacional del Retinoblastoma en países de tercer mundo, pero al igual que en el estudio "Clinical presentation of intraocular retinoblastoma; 5-year hospital-based registry in Egypt", los datos coinciden en que los grupos D y E son las formas de presentación más frecuentes en los países de tercer mundo (El-Zomor, y otros, 2015). Por lo tanto, en Costa Rica de acuerdo a los datos recolectados en el presente estudio, la tendencia de presentación tiene un comportamiento similar al de otros países de tercer mundo.

Modalidades de tratamiento

Los estudios epidemiológicos han mostrado una tendencia hacia el uso de quimioterapia como terapia de primera línea en los últimos años. La quimioterapia ha remplazado el uso de la radioterapia como parte de un esfuerzo por minimizar los efectos de la radiación local y el riesgo de desarrollar una segunda malignidad. Los resultados oncológicos con el uso de quimioterapia intravenosa han sido satisfactorios, sin embargo más recientemente la quimioterapia intraarterial ha mostrado un buen perfil de eficacia y mayor seguridad, ya que es un método en el que se administra quimioterapia de manera localizada para evitar los efectos adversos sistémicos de la administración intravenosa. (Francis, Marr, & Abramson, 2016)

A partir del 2013 la radioterapia dejó de utilizarse como opción terapéutica en el Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", esto para evitar los efectos adversos locales y disminuir el riesgo de desarrollo de segundas malignidades. Antes de 2013, un total de 8

pacientes fueron diagnosticados con retinoblastoma bilateral, siete de ellos recibieron radioterapia (87.5%) y de estos, dos presentaron una segunda malignidad en algún momento luego del uso de radioterapia. Después del 2013, ninguno de los 14 casos identificados con afección bilateral recibió radioterapia y solo un paciente presentó una segunda malignidad en el curso de la enfermedad.

Un estudio de cohorte en los Estados Unidos utilizó la base de datos del SEER para determinar las tendencias en el uso de las distintas modalidades de tratamiento del retinoblastoma (radioterapia, quimioterapia o cirugía) en 4 periodos distintos entre 1975 y 2010. Según los datos obtenidos por *Tamboli et al.*, el porcentaje de pacientes que recibió radioterapia como terapia única o asociada a otra modalidad en los Estados Unidos paso de 15.20% en el periodo 1975-1979 a 4.9% en 2000-2010. Si comparamos estos datos con los obtenidos en nuestra población de estudio vemos que antes del 2013 el uso de radioterapia era significativamente más alto, siendo 87.5% en nuestra población y 4.9 % en Estados Unidos durante el periodo más reciente de reporte según la base de datos del SEER. (Tamboli, Topham, Singh, & A., 2015)

Kim et al. en un estudio retrospectivo realizado con datos de niños diagnosticados con retinoblastoma y tratados en el Hospital Nacional Universitario de Niños en Seúl reportó una tasa de preservación del globo ocular de 49,1% sin distinguir entre pacientes con afección unilateral y bilateral (Kim, Won-Lee, Jin-Kang, Jin-Park, Yi-Kim, & Young-Shing, 2008). Por otra parte, el artículo "Seguimiento a largo plazo de sobrevivientes de retinoblastoma: Experiencia en India " realizó un análisis retrospectivo de 213 pacientes con retinoblastoma tratados en una clínica oncológica en la India, los autores reportaron una tasa de enucleación de 77.4%, siendo del total de pacientes el 66.7% casos unilaterales y el restante 33.3% bilaterales (Seth, Sing, Guru, Chawla, Pathy, & Sapra, 2017) .

En la población estudiada, del total de 86 ojos incluidos en este estudio un 66% fueron enucleados en algún momento del seguimiento. Si comparamos los resultados obtenidos

en el presente estudio con los del estudio de *Kim et al.* de un país desarrollado y los de *Seth et al.* para un país subdesarrollado, nos situamos en una posición intermedia entre ambas estadísticas. Cabe mencionar que en ambos estudios citados no se hace diferencia entre los casos unilaterales y bilaterales, ni entre los distintos estadios al momento del diagnóstico. Sin embargo, más adelante en la presente discusión se compara el porcentaje de ojos que se preservó según estadio al momento del diagnóstico en nuestro estudio, con estadísticas publicadas de los Estados Unidos y veremos que se alcanzan números comparables con este país si agrupamos los pacientes según su estadio.

Supervivencia

Durante el siglo pasado y de manera secuencial, la enucleación, la radioterapia de haz externo, la fotocoagulación, la crioterapia y la quimio reducción, han mejorado la tasa de supervivencia de los niños con retinoblastoma hasta un 97% en los países desarrollados. En contraste, tal y como se muestra en el gráfico 19 los países en vías de desarrollo tienen tasas de supervivencia que rondan entre el 79% y el 40%. A pesar de los grandes avances en biología molecular y tratamiento en los últimos años, el acceso a los servicios de salud sigue siendo la principal barrera para un tratamiento efectivo en muchas partes del mundo (Grossniklaus, 2014). Si comparamos la tasa de supervivencia global calculada para nuestra población con los datos del gráfico 19, evidenciamos que en términos de supervivencia alcanzamos cifras de países de primer mundo como Estados Unidos y los países Europeos.

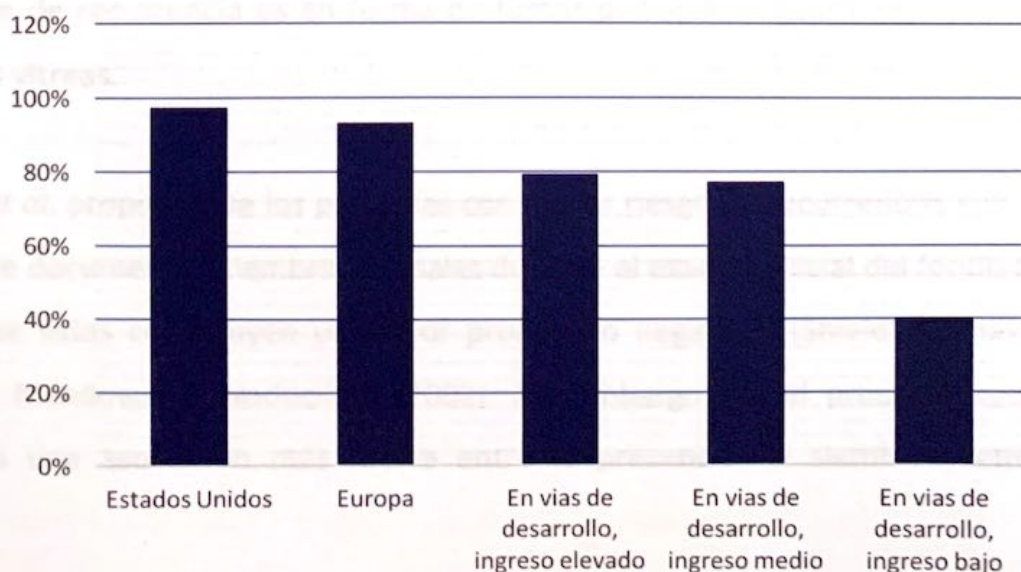


Gráfico 19. Tasa regional de supervivencia a 5 años de pacientes con retinoblastoma. (Grossniklaus, 2014)

Un estudio en Estados Unidos que utilizó la base de datos del SEER para analizar la incidencia y supervivencia de los pacientes con retinoblastoma reportó tasas de supervivencia a cinco años de 92.5% para los pacientes con retinoblastoma bilateral y 96.3% para casos unilaterales. Estos datos son compatibles con la tendencia observada en nuestra población en donde la tasa de supervivencia de los pacientes con retinoblastoma unilateral (95%) es mayor que la de los pacientes con presentación bilateral (91%). (Fernandes, Pollock, & Rabito, 2018)

Recurrencias

Las recurrencias de retinoblastoma se clasifican de acuerdo a su ubicación anatómica en tumores en la retina, vítreo o en el espacio subretiniano. Algunos pacientes pueden presentar recurrencias en varios sitios anatómicos al mismo tiempo. Un estudio prospectivo no randomizado realizado en el Servicio de Oncología Ocular del Wills Eye Hospital en Filadelfia realizó un seguimiento a cinco años de 158 ojos manejados con quimio reducción y determinó que un 50% de los pacientes tuvieron recurrencias en forma de tumor principal, 50% siembras vítreas, y 62% siembras subretinales (Shields, Honavar, Shields, Demirci, Meadows, & Naducilath, 2002). En nuestro estudio en cambio encontramos que el tipo más frecuente de recurrencia es en forma de tumor principal, seguido en frecuencia por las siembras vítreas.

Shields et al. propone que los pacientes con mayor riesgo de recurrencias son aquellos en los que se documentan siembras retinales durante el examen inicial del fondo de ojo y por tanto que estas constituyen un factor pronóstico negativo (Shields, Honavar, Shields, Demirci, Meadows, & Naducilath, 2002). Sin embargo, en el presente estudio no se encontró una asociación más fuerte entre la presencia de siembras retinianas y la

enucleación , al compararlo con la relación existente entre los otros tipos de siembras y la enucleación

Relación entre la historia familiar de Retinoblastoma y la edad al momento del diagnóstico en pacientes con retinoblastoma bilateral.

Todos los casos de retinoblastoma bilateral son heredables debido a que portan la mutación germinal RB1 (Wilkinson, Hinton, Satta, & P., 2018). El término heredable implica que la primera mutación del gen RB1 es constitucional y predispone al niño a presentar tumores retinales, y una segunda mutación somática en una o varias células retinales inicia el crecimiento tumoral. La mayoría de niños con la forma heredable de la enfermedad son portadores de una mutación germinal de novo que no es detectada en los padres, y por tanto el diagnóstico de retinoblastoma bilateral no implica que se trate de una forma familiar de la enfermedad (Dimaras, y otros, 2012).

Se conoce que la edad promedio de diagnóstico del retinoblastoma germinal es menor que la forma no heredable de la enfermedad . Sin embargo el presente estudio evaluó si los casos de retinoblastoma bilateral con historia familiar de la enfermedad se diagnosticaron más tempranamente que las formas esporádicas. Como resultado de este análisis se encontró que la mayoría de pacientes diagnosticados antes del año de edad son casos familiares y en contraparte los pacientes a los que se les realizó el diagnóstico de retinoblastoma al año de edad o luego de esto son predominantemente casos esporádicos.

El riesgo de que un hijo herede la mutación RB1 de un padre afectado es de 50%, y en caso de heredarla tiene un riesgo de 97% de padecer retinoblastoma y un alto riesgo a lo largo de la vida de desarrollar otras malignidades. Por esta razón la Sociedad Americana de Oncología Clínica recomienda que se debe ofrecer el test genético si existe historia familiar que sugiere susceptibilidad genética. La confirmación de la mutación permite la detección temprana de tumores pequeños y la intervención terapéutica oportuna , de modo que en la mayoría de los casos se logra conservar buena visión con mínima morbilidad.

Adicionalmente el screening por mutaciones del gen RB1 permite evitar la realización de procedimientos invasivos repetidos bajo anestesia general en aquellos pacientes que no son portadores de la mutación familiar. (Dimaras, y otros, 2012)

En Costa Rica no se cuenta con un screening genético que se realice de rutina para hijos de padres con retinoblastoma. Sin embargo, el hecho de que los pacientes con historia familiar de retinoblastoma se diagnostican a edades mas tempranas que los casos esporádicos, es evidencia del beneficio de la evaluación temprana y las exploraciones oftalmológicas seriadas que se le realizan a hijos de padres afectados.

Relación entre la edad al momento del diagnóstico y la enucleación del globo ocular en pacientes con retinoblastoma bilateral.

La edad al momento del diagnóstico de un niño con retinoblastoma esta determinada por la base molecular de la enfermedad y la identificación oportuna de los signos de alarma. En general, los pacientes con retinoblastoma bilateral se presentan a edades mas tempranas que los pacientes con afección unilateral; y el tiempo que transcurre entre la aparición de los primeros síntomas y el diagnóstico de la enfermedad se correlaciona con el grado de invasión del tumor (Wilkinson, Hinton, Sadda, & P., 2018) . Dicho lo anterior, el presente estudio pretendía comprobar si la edad al momento del diagnóstico utilizada como un indicador de retraso en la identificación oportuna de niños afectados con retinoblastoma bilateral, puede emplearse como un factor predictivo de enucleación como desenlace final. Según los resultados obtenidos, en la mayoría de los pacientes diagnosticados con la enfermedad antes del año de edad se logra preservar el globo ocular, mientras que en el grupo de pacientes con edad de un año o mayores al momento del diagnóstico la enucleación es el desenlace más frecuente. Por tanto para nuestra población de estudio resulta válido decir que en pacientes con retinoblastoma bilateral , entre mayor la edad del niño al diagnóstico, mayor la probabilidad de requerir de la enucleación.

Relación entre el estadio de la enfermedad y enucleación del globo ocular en pacientes con retinoblastoma bilateral.

La Clasificación Internacional del Retinoblastoma fue diseñada para simplificar la forma de clasificar la enfermedad y predecir el éxito del tratamiento con los manejos actuales, específicamente la quimio reducción. Esta clasificación no pretende predecir la mortalidad o la función visual final. Su objetivo es predecir la preservación del globo ocular, específicamente evitar la enucleación y el uso de radioterapia de haz externo luego de quimioterapia. (Shields, y otros, 2006)

En el presente estudio se demostró que el valor predictivo de la Clasificación Internacional del Retinoblastoma es válido para nuestra población de estudio. Ninguno de los pacientes con retinoblastoma bilateral clasificados en los estadios tempranos A-B-C requirió enucleación, mientras que más de la mitad de los pacientes clasificados como estadio D o E tuvo este desenlace final.

Shields *et al.* realizó un estudio prospectivo utilizando la clasificación Reese-Ellsworth y la Clasificación Internacional del Retinoblastoma con el objetivo de determinar el porcentaje de pacientes según estadio que lograron éxito terapéutico mediante quimioterapia, definiendo éxito como evitar el uso de radiación de haz externo y la enucleación. En dicho estudio se reportaron tasas de éxito de 100% en estadio A, 93% en estadio B, 90% en estadio C, y 47% en estadio D (Shields, y otros, 2006) . Utilizando la misma definición de éxito terapéutico para nuestra población de estudio se obtuvieron tasas de éxito comparables; 100% estadio A, 89% estadio B, 100% estadio C, y 20% estadio D.

Resulta importante mencionar que con el uso de la quimioterapia intraarterial en los últimos años el porcentaje de ojos preservados especialmente en estadios avanzados a aumentado. Shields *et al.* en un estudio retrospectivo intervencional a cinco años que analizaba el uso de quimioterapia intraarterial en pacientes con retinoblastoma reporto tasas de preservación del globo ocular de 100% para estadio B, 100% estadio C, 94% estadio D y 36% estadio E (Shields C. , y otros, 2014). Chen et al. evaluaron en un estudio retrospectivo el uso de quimioterapia intraarterial en un centro médico en China, y

coinciden con los datos publicados por Shields *et al.* en cuanto a que la preservación del globo ocular que se alcanza con el uso de quimioterapia intraarterial es sustancialmente mas alta que la reportada con el uso de quimioterapia intravenosa (Chen, Zhang, Jiang, Li, & Lio, 2017). Si comparamos entonces la preservación del globo ocular que logramos en nuestro estudio con la alcanzada por estudios en los que se utiliza quimioterapia intraarterial tenemos un mayor porcentaje de enucleación en los estadios D y E avanzados en nuestro país .

CONCLUSIÓN

El Hospital Nacional de Niños de Costa Rica es el único centro que diagnostica y maneja los casos de retinoblastoma en el país. Por tanto, se puede afirmar que los resultados obtenidos en el presente estudio caracterizan el comportamiento de la enfermedad en nuestro país.

Una vez diagnosticado un paciente con la enfermedad predecir la evolución resulta importante no solo para determinar aspectos del seguimiento, sino también para hablar de pronóstico con los padres. Para dicho propósito, el presente estudio demostró que un paciente que al momento del diagnóstico se clasifica en estadios avanzados según la Clasificación Internacional del Retinoblastoma y/o se presenta antes del año de edad, tiene mayor riesgo de que la enucleación sea el desenlace final de la enfermedad

Luego de que cada paciente fue diagnosticado y recibió el tratamiento de primera línea, se debe tener especial atención en el seguimiento entre los 6 y los 12 meses posteriores a que se obtuvo el control de la enfermedad. Lo anterior debido a que de acuerdo a nuestros datos la mayoría de pacientes que presentan recidivas lo harán en esta ventana de tiempo, a nivel del tumor principal

En cuanto a los datos epidemiológicos obtenidos del presente estudio, determinamos que la incidencia de retinoblastoma calculada para Costa Rica es de 64 casos por cada millón de nacidos vivos. Esta cifra es superior a la incidencia reportada en los Estados Unidos y similar a la reportada para el Norte de Europa (Broaddus, Topham, & Singh, 2008). Dado que se conoce que el Norte de Europa es una zona de alta incidencia de retinoblastoma, podemos concluir que en nuestro país tenemos una alta incidencia de la enfermedad (MacCarthy, Draper, Steliarova-Foucher, & Kingston, 2006).

En Costa Rica la mayoría de los casos de retinoblastoma se detectan tempranamente. La edad al momento del diagnóstico para la población costarricense ronda la edad descrita en

países desarrollados como los Estados Unidos y Canadá (Broaddus, Topham, & Singh, 2008). La detección temprana de la enfermedad es un indicador que resalta la labor del primer nivel de atención para identificar las banderas rojas, así como la eficiencia para la referencia al tercer nivel de atención de manera oportuna.

A pesar de que los casos de retinoblastoma en Costa Rica se diagnostican a edades tempranas tal y como sucede en países desarrollados, llama poderosamente la atención que los estadios en los que se captan nuestros pacientes son estadios más avanzados. Mientras que en Estados Unidos y el resto de países desarrollados el estadio B temprano es una de las formas de presentación más frecuente, en nuestro país las dos terceras partes de los casos se presentan en los estadios avanzados D y E (El-Zomor, y otros, 2015). El hecho de que para una misma edad de diagnóstico, nuestros pacientes estén en estadios más avanzados nos lleva a proponer la posibilidad de que nos estamos enfrentando a una forma más agresiva de la enfermedad en Costa Rica. Se necesitan estudios adicionales para determinar si dicha aseveración es verdadera.

Es destacable que a pesar de que los datos orientan a que la forma de presentación de retinoblastoma en Costa Rica es más severa, en términos de supervivencia y preservación del globo ocular alcanzamos cifras de países de primer mundo cuando se utiliza quimioterapia intravenosa como tratamiento. Resulta importante hacer la aclaración de que al compararnos con centros de primer mundo que utilizan quimioterapia intraarterial como herramienta terapéutica, tenemos tasas menores de preservación del globo ocular en los estadios avanzados de la enfermedad. Estos resultados resaltan el manejo de los niños diagnosticados con retinoblastoma en Costa Rica, ya que aún cuando contamos con menos recursos de tratamiento que los países de primer mundo el tratamiento ofrecido a esta población alcanza resultados del nivel de centros oncológicos especializados en Estados Unidos y Europa.

BIBLIOGRAFÍA

- Chen-Lo, J. R. (2017). Clinical, epidemiological, and therapeutic profile of patients with a retinoblastoma diagnosis experience in the Costa Rica National Children's Hospital Oncology Unit from January 2009 to December 2015. *ecancer*, 11, 754.
- Schachat, A., & Hinton, D. (2018). Retinoblastoma. En A. Schachat, & D. Hinton, *Ryan's Retina* (Sixth Edition ed., págs. 2375-2420). Cleveland, Ohio, USA: Elsevier.
- Shields, C. L., Mashayekhi, A., Au, A. K., Czyn, C., Leahey, A., Meadows, A. T., y otros. (2006). The International Classification of Retinoblastoma Predicts Chemoreduction Success. *Ophthalmology* (113), 2276-2280.
- Shields, C. L., & Shields, J. A. (2006). Basic understanding of current classification and management of retinoblastoma. *Curr Opin Ophthalmol* (17), 228-134.
- Abramson, D. H., Shields, C. L., Munier, F. L., & Chantada, G. L. (2015). Treatment of Retinoblastoma in 2015 Agreement and Disagreement. *JAMA Ophthalmol.* (11), 1341-1347.
- Ghassemi, F., & Shields, C. L. (2012). Retinoblastoma, Intravitreal Melphalan for Refractory or Recurrent Vitreous Seeding From. *ARCH OPHTHALMOL*, 130 (10), 1268-1271.
- Shields, C., Honavar, S., Shields, J., Demirci, H., Meadows, A., & Naducilath, T. (2002). Factors Predictive of Recurrence of Retinal Tumors, Vitreous Seeds, and Subretinal Seeds Following Chemoreduction for Retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* (120), 460-464.
- Shields, C., Manjandavida, F., Arepalli, S., Kaliki, S., Lally, S., & Shields, J. (2014). Intravitreal Melphalan for Persistent or Recurrent Retinoblastoma Vitreous Seeds. *JAMA Ophthalmol*, 132 (3), 319-325.
- Dimaras, H., Kimani, K., Dimba, E., Gronsdahl, P., White, A., Chan, H., y otros. (2012). Retinoblastoma. *Lancet* (379), 1436-1446.

- Wong, J., Tucker, M., Kleinerman, R., & Devesa, S. (2014). Retinoblastoma Incidence Patterns in the US Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *JAMA Ophthalmol.*, 132 (4), 478-483.
- Green, A., Chintagumpala, M., Krailo, M., Langholz, B., Albert, D., Eagle, R., y otros. (2016). Correlation of Insurance, Race, and Ethnicity with Pathologic Risk in a Controlled Retinoblastoma Cohort A Children's Oncology Group Study. *Ophthalmology*, 123 (8), 1817-1823.
- Grossniklaus, H. (2014). Retinoblastoma. Fifty Years of Progress. The LXXI Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol*, 158 (5), 875-891.
- Francis, J., Marr, B., & Abramson, D. (2016). Classification of Vitreous Seeds in Retinoblastoma. Correlations with Patient, Tumor, and Treatment Characteristics. *Ophthalmology*, 123 (7), 1601-1605.
- Wilkinson, C., Hinton, D., Sadda, S., & P., W. (2018). *Ryans Retina*. Estados Unidos: Elsevier.
- MacCarthy, A., Draper, G., Steliarova-Foucher, E., & Kingston, J. (2006). *Retinoblastoma incidence and survival in European children (1978–1997). Report from the Automated Childhood Cancer Information System project* (Vol. 06). London, UK: Elsevier.
- Broaddus, E., Topham, A., & Singh, D. (2008). Incidence of retinoblastoma in USA: 1975-2004. *Br J Ophtalmol*, 93, 21-23.
- Mastrangelo, D., De-Francesco, S., Leonardo, A., Lentini, L., & Hadjistilianou, T. (2007). Retinoblastoma epidemiology: Does the evidence matter? *European journal of cancer*, 1596-1603.
- El-Zomor, H., Nour, R., Alieldin, A., Taha, H., Montasr, M., Moussa, E., y otros. (2015). Clinical presentation of intraocular retinoblastoma; 5-year hospital-based registry in Egypt. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*, 27, 195-203.

Chung, S., Sa, H., Koo, K., Sung, K., & Ham, D. (2008). Clinical manifestations and treatment of retinoblastoma in Korea. *Br J Ophthalmol.*, 92 (9), 1180-1184.

Fernandes, G., Pollock, B., & Rabito, F. (2018). Retinoblastoma in the United States: A 40-Year Incidence and Survival Analysis. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus*, 55 (3), 182-188.

Tamboli, D., Topham, A., Singh, N., & A., S. (2015). Retinoblastoma: A SEER Dataset Evaluation for Treatment Patterns, Survival, and Second Malignant Neoplasms. *Am J Ophthalmol*, 160 (5), 953-958.

Kim, H., Won-Lee, J., Jin-Kang, H., Jin-Park, H., Yi-Kim, Y., & Young-Shing, H. (2008). Clinical Results of Chemotherapy based Treatment in Retinoblastoma Patients: A Single Center Experience. *Cancer Res Treat.*, 40 (4), 164-171.

Seth, R., Sing, A., Guru, V., Chawla, B., Pathy, S., & Sapra, S. (2017). Long-term follow-up of retinoblastoma survivors: Experience from India. *South Asian Journal of Cancer*, 6, 176-179.

Amran, A., Rico, G., Kim, J., Chintagumpala, M., Herzog, C., Gombos, D., y otros. (2017). Vitreous Seeds in Retinoblastoma Clinicopathologic Clasification and Correlation. *Ophthalmology*, 1-8.

Shields, C., Manjandavida, F., Lally, S., Pieretti, G., Arepalli, S., Caywood, E., y otros. (2014). Intra-arterial Chemotherapy for Retinoblastoma in 70 eyes. *Outcomes Based on th International Classification of Retinoblstoma*. *Ophthalmology*.

Chen, M. J., Zhang, J. S., Jiang, Y., Li, H., & Lio, Z. (2017). Outcome of intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma and its influencing factors: a retrospective study (Vol. 95). *Acta Ophthalmol*.



Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Ana Karen Ramirez Alvarado con cédula de identidad 402090047, en mi condición de autor del TFG titulado

caracterización epidemiológica y evolución de los pacientes con el diagnóstico de Retinoblastoma en el servicio de oftalmología del Hospital Nacional de Niños "Dr Carlos Saenz Herrera" durante el periodo comprendido entre junio 2005 y junio 2010

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI [X] NO * []

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Ana Karen Ramirez Alvarado

Número de Carné: A85069 Número de cédula: 402090047

Correo Electrónico: anakralv@gmail.com

Fecha: 20/dic/2019 Número de teléfono: 88942783

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Raquel Benaides Gonzalez

[Handwritten Signature]
FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.