



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

Efectividade da quimioterapia intravítrea de precisión fronte ao tratamento clásico no Retinoblastoma

Efectividad de la quimioterapia intravítrea de precisión fronte al tratamiento clásico en el Retinoblastoma

Effectiveness of intravitreal precision chemotherapy compared to classical treatment in Retinoblastoma

Autora: Laura Fraga Louzán

Titor: Adolfo Laureano Bautista Casasnovas

Titora: Ana Concheiro Guisán

Departamento: Ciencias Forenses,
Anatomía Patolóxica, Ginecología y
Obstetricia, y Pediatría

Xuño de 2023

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina

RESUMEN

Introducción: El Retinoblastoma es el cáncer intraocular más frecuente en los niños menores de 5 años. Está relacionado con mutaciones en el gen RB1, pudiendo ser esporádicas (mayoritariamente) o congénitas. El diagnóstico se basa en la detección de los principales signos y síntomas de alarma. Es un tumor muy agresivo, por lo que el primer tratamiento empleado fue la enucleación. Con el paso de los años se fueron mejorando las técnicas, teniendo un amplio espectro de opciones terapéuticas como la quimioterapia sistémica intravenosa, la quimioterapia intraarterial oftálmica, la quimioterapia intravítrea y la radioterapia, entre otras. En los últimos años también se desarrolló la quimioterapia intravítrea de precisión, una técnica innovadora que busca una mayor supervivencia con menores efectos secundarios.

Objetivos: Determinar la superioridad o no de la quimioterapia intravítrea de precisión en cuanto a efectividad y tolerancia, frente a los tratamientos clásicos en el tratamiento del retinoblastoma en los primeros 10 años de vida.

Material y métodos: Se trata de una revisión sistemática desarrollada a partir de las bases de datos PubMed y Google Académico, siguiendo las indicaciones establecidas por el método PRISMA. Posteriormente se aplican filtros de inclusión y exclusión y se revisan los artículos para seleccionar los más adecuados.

Resultados: Con la búsqueda se obtienen 102 documentos que, tras el cribado, se reducen a 30 que se analizan para, finalmente, incluir 6 en la revisión sistemática. En el análisis de los documentos se tuvo en cuenta la calidad y metodología empleadas y su contenido, buscando los que mejor se adaptasen a la temática a tratar.

Conclusiones: La quimioterapia intravítrea de precisión (p-IVitC) promete ser una técnica que podría mejorar la eficacia y seguridad en el tratamiento del retinoblastoma, gracias a su mayor exactitud, con menores efectos adversos. Aun así, son necesarios más estudios acerca de esta técnica tan reciente.

Palabras clave: Intravítrea, Inyección, Precisión, Quimioterapia, Niños, Retinoblastoma.

RESUMO

Introdución: O Retinoblastoma é o cancro intraocular máis frecuente nos nenos menores de 5 anos. Está relacionado con mutacións no xene RB1, podendo ser esporádicas (maioritariamente) ou conxénitas. O diagnóstico baséase na detección dos principais signos e síntomas de alarma. É un tumor moi agresivo, polo que o primeiro tratamento empregado foi a enucleación. Co paso dos anos fóronse mellorando as técnicas, tendo un amplo espectro de opcións terapéuticas como a quimioterapia sistémica intravenosa, a quimioterapia intraarterial oftálmica, a quimioterapia intravítrea e a radioterapia, entre outras. Nos últimos anos tamén se desenvolveu a quimioterapia intravítrea de precisión, unha técnica innovadora que busca unha maior supervivencia con menores efectos secundarios.

Obxectivos: Determinar a superioridade ou non da quimioterapia intravítrea de precisión en canto a efectividade e tolerancia, fronte aos tratamentos clásicos no tratamento do retinoblastoma nos primeiros 10 anos de vida.

Material e métodos: Trátase dunha revisión sistemática desenvolta a partir das bases de datos PubMed e Google Académico, seguindo as indicacións establecidas polo método PRISMA. Posteriormente aplícanse filtros de inclusión e exclusión e revísanse os artigos para seleccionar os máis adecuados.

Resultados: Coa búsqueda obtéñense 102 documentos que, tras o cribado, redúcense a 30 que se analizan para, finalmente, incluír 6 na revisión sistemática. Na análise dos documentos tívose en conta a calidade e metodoloxía empregadas e o seu contido, buscando os que mellor se adaptasen á temática a tratar.

Conclusións: A quimioterapia intravítrea de precisión (p-IVitC) promete ser unha técnica que podería mellorar a eficacia e seguridade no tratamento do retinoblastoma, grazas á súa maior exactitude, con menores efectos adversos. Aínda así, son necesarios máis estudos acerca desta técnica tan recente.

Palabras chave: Intravítrea, Inxección, Precisión, Quimioterapia, Nenos, Retinoblastoma.

ABSTRACT

Introduction: Retinoblastoma is the most frequent intraocular cancer in children under 5 years. It is related to mutations in the RB1 gene and can be sporadic (mostly) or congenital. Diagnosis is based on the detection of the main warning signs and symptoms. It is a very aggressive tumor, so the first treatment used was enucleation. Over the years, techniques have been improved, with a wide range of therapeutic options such as intravenous systemic chemotherapy, intra-arterial ophthalmic chemotherapy, intravitreal chemotherapy and radiotherapy, among others. In recent years, intravitreal precision chemotherapy has also been developed, an innovative technique that aims to achieve a longer survival with fewer side effects.

Objectives: To determine the superiority or not of intravitreal precision chemotherapy in terms of effectiveness and tolerance compared to classic treatments in the treatment of retinoblastoma in the first 10 years of life.

Material and methods: This is a systematic review developed from the PubMed and Google Scholar databases, following the indications established by the PRISMA method. Subsequently, inclusion and exclusion filters were applied and the articles were reviewed to select the most appropriate ones.

Results: The search allowed to obtain 102 documents which, after screening, were reduced to 30 and analyzed to finally include 6 in the systematic review. In the analysis of the documents, the quality and methodology used and their content were taken into account, looking for those that best adapted to the subject.

Conclusions: Precision intravitreal chemotherapy (p-IVitC) promises to be a technique that could improve efficacy and safety in the treatment of retinoblastoma, thanks to its greater accuracy, with fewer adverse effects. Even so, more studies are needed on this very recent technique.

Keywords: Intravitreal, Injection, Precision, Chemotherapy, Children, Retinoblastoma.

ABREVIATURAS

IAC: Quimioterapia Intraarterial em Arteria Oftálmica

IcamC: Quimioterapia Intracameral

IIRC: *Intraocular Retinoblastoma Classification*

IVC: Quimioterapia Sistémica Intravenosa

IvitC: Quimioterapia Intravítrea

MeSH: *Medical Subject Heading*

mm: *Milímetros*

nm: *Nanómetros*

OCT: Tomografía de Coherencia Óptica

PET: Tomografía por Emisión de Positrones

PICoR: *Patient Intervention Comparison Outcome*

P-IvitC: Quimioterapia Intravítrea de Precisión

PRISMA: *Prefferred Reporting Items for Systematic Reviews on Meta-Analyses*

RB: Retinoblastoma

RDT: Radioterapia

RNM: Resonancia Nuclear Magnética

SNC: Sistema Nervioso Central

TC: Tomografía Computarizada

TTT: Termoterapia Transpupilar

UBM: Microscopía Ultrasónica

µg: Microgramos

Contenido

ÍNDICE DE FIGURAS	2
ÍNDICE DE TABLAS	3
1. INTRODUCCIÓN	4
1.1. Epidemiología y prevalencia del Retinoblastoma	4
1.2. Origen genético del retinoblastoma	4
1.2.1. Mutaciones en el gen RB1	4
1.2.2. Síndrome de delección 13q	5
1.3. Síntomas y signos clínicos	6
1.4. Patrones de extensión en el retinoblastoma	6
1.5. Diagnóstico	7
1.5.1. Screening poblacional y ante historia familiar	7
1.5.2. Diagnóstico de confirmación: oftalmoscopia indirecta y pruebas de imagen	7
1.5.3. Diagnóstico de extensión de la enfermedad	8
1.6. Estadaje de la enfermedad	8
1.7. Tratamiento	9
1.7.1. Enucleación	9
1.7.2. Quimioterapia sistémica intravenosa (IVC)	9
1.7.3. Quimioterapia focal	10
1.7.4. Terapias focales	11
1.7.5. Radioterapia	11
1.7.6. Efectos secundarios de los tratamientos	13
2. OBJETIVOS	14
3. MATERIAL Y MÉTODOS	15
3.1. Diseño	15
3.2. Estrategia de búsqueda	15
4. RESULTADOS	17
5. DISCUSIÓN	22
6. CONCLUSIONES	26
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Gráfico de probabilidad de supervivencia en función de los ingresos económicos y del tiempo. Adaptado de [1]	4
Figura 2. Mutaciones en el gen RB1. Adaptado de [2].....	5
Figura 3. Leucocoria. [6]	6
Figura 4. Proptosis. [2]	6
Figura 5. Directrices para el cribado de familias con retinoblastoma en la infancia. Adaptado de [8]	7
Figura 6. Fondo de ojo visto en oftalmoscopio indirecto. [7]	7
Figura 7. Inserción del catéter en la arteria oftálmica a través de la arteria femoral. [9]	10
Figura 8. Algoritmo de tratamiento del retinoblastoma. Adaptado de [5].....	12
Figura 9. Diagrama PRISMA para la selección de documentos.....	17
Figura 10. Administración de la inyección en la p-lvitC. [5]	23
Figura 11. Proliferación tumoral intraocular y metástasis cerebrales de ratones portadores de retinoblastoma al final del tratamiento. [15].....	25

ÍNDICE DE TABLAS

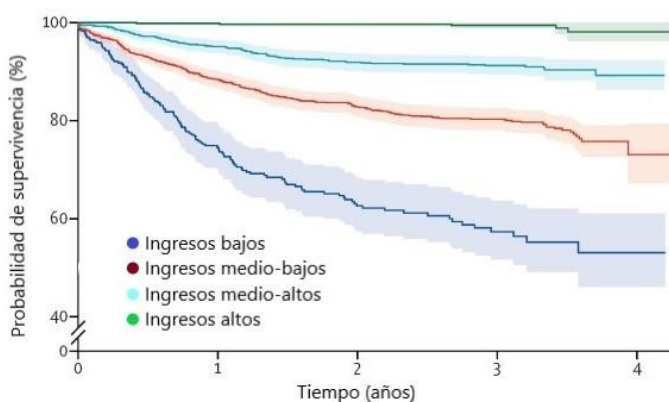
Tabla 1. Clasificación internacional del retinoblastoma. Adaptado de [3]	9
Tabla 2. Efectos secundarios de los tratamientos empleados en el retinoblastoma. Adaptado de [5]	13
Tabla 3. Descriptores utilizados en la búsqueda.....	16
Tabla 4. Documentos obtenidos en función de la base de datos o buscador y de la combinación de descriptores.....	16
Tabla 5. Información de los documentos a incluir en la revisión.....	18

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Epidemiología y prevalencia del Retinoblastoma

El Retinoblastoma (RB) es el cáncer intraocular más frecuente en los niños menores de 5 años de edad. Afecta a aproximadamente 1/17.000 nacidos vivos, lo que supone unos 9.000 casos al año. Al ser un cáncer infantil, la prevalencia aumenta en Asia (53%) y África (29%), países donde la natalidad es mayor.

Las regiones con mayor prevalencia también son las que tienen tasas de mortalidad más elevadas, ya que coincide con que también son países de menores ingresos económicos y por tanto con menos recursos para el diagnóstico y tratamiento precoces. Así, en los países de altos ingresos la mortalidad por RB es muy rara, mientras que en los países con ingresos bajos la supervivencia a los 3 años ronda el 50% (Figura 1).



Es un tumor muy agresivo, y la supervivencia y la mejoría de la visión dependen de la gravedad en el momento del diagnóstico.

Figura 1. Gráfico de probabilidad de supervivencia en función de los ingresos económicos y del tiempo. Adaptado de [1]

1.2. Origen genético del retinoblastoma

1.2.1. Mutaciones en el gen RB1

El RB ha sido uno de los primeros tumores en los que se estudió la etiología genética, pero a pesar de conocerse bien, sigue provocando una mortalidad del 70% en países con menos recursos diagnósticos, dado que este tumor sin tratamiento tiene un pronóstico letal.

Debido a que hay un riesgo del 50% de heredar el gen mutado con una penetrancia del 90%, en los casos de retinoblastoma hereditario, el riesgo de que cada hijo tenga la enfermedad es de un 45%.

Este tumor está relacionado con mutaciones en el gen supresor de tumores RB1, localizado en el brazo largo del cromosoma 13, en la banda 14.2 (13q14.2). La ausencia de un alelo predispone al individuo a la aparición de tumores variados. Cuando están ausentes los dos alelos es cuando se produce el Retinoblastoma.

La hipótesis de Knudson establece que son necesarios dos eventos mutacionales para que se produzca la transformación:

- La primera mutación se produce a nivel somático o en la línea germinal: predispone al niño a tumores de retina, pero también a otro tipo de tumores en hígado, hueso, piel o tejidos blandos.
- La pérdida de función del gen es lo que origina inestabilidad genómica y Retinocitoma, una variante de Retinoblastoma con células aparentemente benignas y que causa una visión normal. Sin embargo, esto es insuficiente para que se produzca el tumor, pero sí funciona como desencadenante de más cambios.
- La segunda mutación ocurre a nivel somático en las células de la retina, produciendo el tumor.

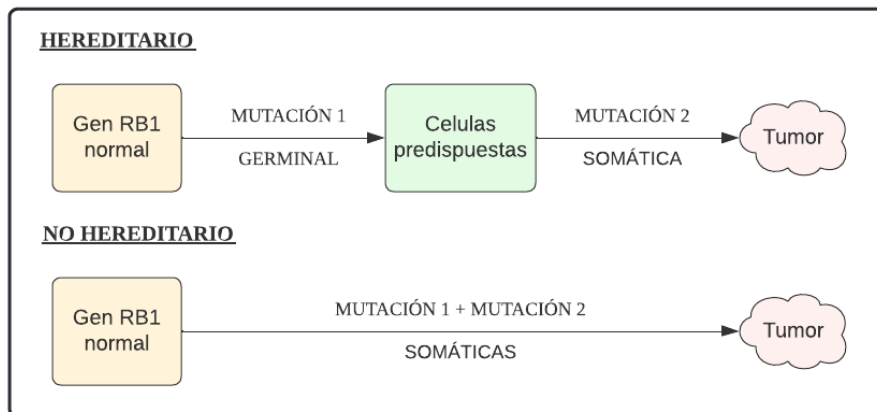


Figura 2. Mutaciones en el gen RB1. Adaptado de [2]

RETINOBLASTOMA HEREDITARIO/CONGÉNITO (40%): la mayoría se relacionan con mutaciones germinales esporádicas (80%) y dentro de estos el 90% tienen el alelo paterno mutado y carecen de historia familiar. En los casos germinales hereditarios existe alguien en la familia que ya tuvo la enfermedad. Estos casos suelen ser *bilaterales* y *multifocales*. Frecuentemente aparecen ya en el *primer año de vida (< 12 meses)*. Como en estos casos son mutaciones germinales, la enfermedad se va a transmitir a los descendientes.

RETINOBLASTOMA NO HEREDITARIO/ESPORÁDICO (60%): estos pacientes heredan dos copias normales, pero tras la concepción se producen dos mutaciones somáticas que dan lugar al tumor. Estos casos son en su mayoría *unilaterales* y *unifocales*, además se presentan más tardíamente, a los *24 meses*. No transmiten la enfermedad a sus descendientes.

1.2.2. Síndrome de delección 13q

El RB puede estar asociado a algunos síndromes genéticos como el Síndrome de Delección 13q. Es un síndrome relacionado con delecciones muy largas que incluyen el gen RB1. En este caso se producen también otras anomalías como dismorfia facial, anomalías congénitas, retraso mental, microcefalia, implantación baja de las orejas, hipertelorismo o micrognatia.

1.3. Síntomas y signos clínicos

El signo de inicio más frecuente es la **leucocoria** (Figura 3), presente en el 60% de los casos. Es evidenciado por los padres como un punto blanco en medio de la pupila, que se produce por el reflejo de la luz sobre el tumor. Una vez que aparece este signo se estima que el tumor es curable hasta 3-6 meses después. No obstante, debemos tener en cuenta que la leucocoria puede indicar otro tipo de enfermedades con las que tenemos que hacer diagnóstico diferencial en el lactante (cataratas o retinopatía del prematuro, por ejemplo).



Figura 3. Leucocoria. [6]

El **estrabismo** es detectado en el 20-25% de los pacientes afectados.

Otros signos que pueden estar presentes de forma menos frecuente son el **glaucoma**, **hipema**, **disminución de la agudeza visual**, **inflamación** o **hemorragia vítrea**.

Si hay necrosis del tumor, se puede producir **panuveítis**, con una grave inflamación periorcular y **celulitis orbitaria**.

También pueden presentar **proptosis** (Figura 4), aunque en este caso es probable que sea un tumor más evolucionado, y esta presentación es más frecuente cuando se hace un diagnóstico tardío, como ocurre en países menos desarrollados.



Figura 4. Proptosis. [2]

1.4. Patrones de extensión en el retinoblastoma

INTRAOCULAR: Los tumores intraoculares a su vez pueden ser **endofíticos** o **exofíticos**. Los **endofíticos** crecen hacia dentro del humor vítreo como una *masa blanca multilobulada*. Los **exofíticos** crecen hacia fuera, entre la retina sensorial y la retina pigmentaria, produciendo *desprendimiento de retina*. En ocasiones se combinan ambos tipos de crecimiento. Por oclusión de la red trabecular y la formación de neovascularización, estos tumores pueden llegar a producir también un *glaucoma*.

EXTRAOCULAR: En estos casos el tumor empieza invadiendo el nervio óptico o expandiéndose hacia los tejidos blandos que rodean el globo ocular. Si se produce una extensión hematogena originaría una metástasis, más comúnmente en los huesos o la médula ósea. Otro hallazgo posible sería la infiltración de los nódulos linfáticos preauriculares y submandibulares.

UNILATERAL/BILATERAL: se pueden afectar uno o ambos ojos, siendo más frecuente la afectación unilateral en los no hereditarios y la bilateral en los hereditarios, como ya se comentó anteriormente.

TRILATERAL: En los tumores de causa hereditaria puede haber también afectación del SNC por un **Pineoblastoma**. Ocurre más frecuentemente en niños menores de 5 años y es principal causante de mortalidad en los 5 años posteriores al diagnóstico de RB.

1.5. Diagnóstico

1.5.1. Screening poblacional y ante historia familiar

Todos los niños deben someterse a un cribado como parte de la revisión pediátrica rutinaria, por medio de la provocación *de reflejos rojos con una luz*, en la propia consulta. Sin embargo, lo habitual es que se detecte la enfermedad porque los padres o algún pariente cercano detecte una anomalía en el ojo del pequeño. En los casos de RB familiar se establece un algoritmo de vigilancia según la edad y el riesgo del niño de padecer la enfermedad, como se muestra en la Figura 5.

DIRECTRICES PARA EL CRIBADO DE FAMILIAS CON RETINOBLASTOMA EN LA INFANCIA										
Nivel de riesgo	% Riesgo	Guía de exploración ocular basada en la edad del niño sin enfermedad								
		0 a 8 semanas	8 a 12 semanas	3 a 12 semanas	12 a 24 semanas	24 a 36 semanas	36 a 48 semanas	48 a 60 semanas	5 a 7 años	
Riesgo Alto	> 7,5	Cada 2-4 semanas	Mensualmente	Cada 2 meses	Cada 3 meses	Cada 4 meses	Cada 6 meses	Cada 6 meses	Cada 6 meses	
Riesgo Medio	1-7,5	Mensualmente	Cada 2 meses	Cada 3 meses	Cada 4-6 meses	Cada 4-6 meses	Cada 6 meses	Cada 6 meses	Cada 6 meses	
Riesgo Bajo	< 1	Mensualmente	Cada 3 meses	Cada 4 meses	Cada 6 meses	Cada 6 meses	Cada 6 meses	Cada 6 meses	Anualmente	
Población general	0,007	Cribado con el pediatra								

Exploración en consulta sin sedar
 Exploración con anestesia

Figura 5. Directrices para el cribado de familias con retinoblastoma en la infancia. Adaptado de [8]

1.5.2. Diagnóstico de confirmación: oftalmoscopia indirecta y pruebas de imagen

El diagnóstico se hace por una combinación de pruebas que acompañan a la examinación oftalmológica general, siendo de gran importancia en esta la utilización del *oftalmoscopio indirecto* con la pupila bien dilatada. Los RB tempranos nos muestran una imagen de lesión intrarretiniana redonda, que puede ser transparente o presentar calcificaciones blanco/marrón.

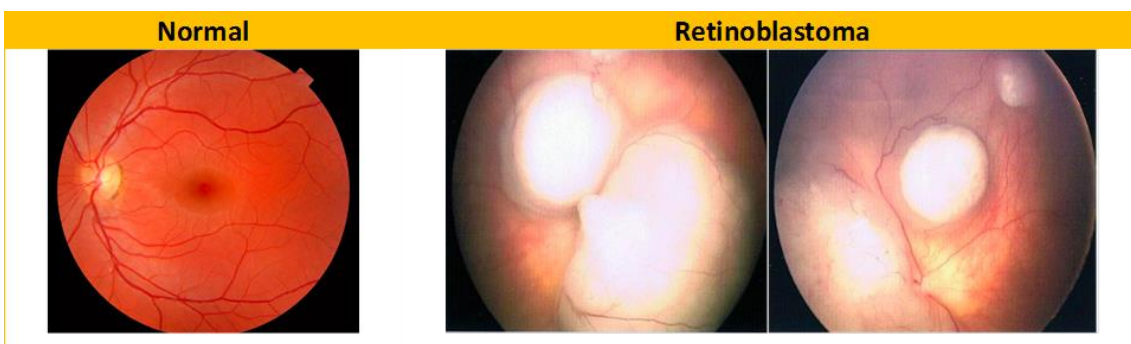


Figura 6. Fondo de ojo visto en oftalmoscopia indirecta. [7]

Las imágenes retinianas pueden ser procesadas y fotografiadas mediante dispositivos como el RetCam Envision de Natus® que permiten la valoración de la imagen por varios profesionales.

Algunas de las pruebas complementarias son:

- Biomicroscopia Ultrasónica (nombrada por sus siglas en inglés, UBM). Permite identificar las calcificaciones propias del tumor.
- Tomografía de Coherencia Óptica (nombrada por sus siglas en inglés, OCT). Útil para identificar el retinoma en fases precoces en casos hereditarios.
- Resonancia Nuclear Magnética (RNM) del cerebro y las orbitas. Imprescindible para valorar el compromiso del nervio óptico y la presencia del trilateral.

No se utiliza la Tomografía Computarizada (TC) para evitar radiar a niños tan pequeños, con los riesgos que eso supondría. Tampoco se utiliza la biopsia como método de confirmación por el riesgo de romper el tumor causando enfermedad en el otro ojo o una diseminación extraocular.

1.5.3. Diagnóstico de extensión de la enfermedad

Mediante los procedimientos anteriores deberíamos poder determinar la extensión del tumor. Para definir el tamaño del tumor se hace una estimación comparándolo con el diámetro del nervio óptico. Algunas pruebas están reservadas para casos concretos:

- Punción lumbar: únicamente si la radiografía o la clínica sugieren enfermedad en el Sistema Nervioso Central (SNC).
- Tomografía por Emisión de Positrones (nombrada por sus siglas en inglés, PET): cuando se sospecha de alguna diseminación extraocular o enfermedad en el hueso.
- Biopsia de médula ósea: casos en los que hay un recuento anormal de células en la sangre o sospecha de afectación ósea.

Cabe destacar que es de gran importancia que se le haga un seguimiento al niño mediante pruebas de RNM hasta los cinco años por el riesgo de Pineoblastoma.

1.6. Estadaje de la enfermedad

En la clasificación es fundamental conocer la extensión del tumor desde el primer momento del diagnóstico, ya que esto marcará el pronóstico, las modalidades de tratamiento posibles y sus resultados. Para ello se recomienda utilizar la Internacional Intraocular Retinoblastoma Classification (IIRC), basada en la localización intraocular del tumor y su extensión (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación internacional del retinoblastoma. Adaptado de [3]

GRUPO	REFERENCIA	ESPECIFICACIONES
A	Pequeño	RB<3mm de localización exclusiva en la retina . NO próximo a estructuras importantes (disco óptico o foveola)
B	Grande Mácula Yuxtapapilar Líquido subretiniano	RB>3mm de localización exclusiva en la retina O: <ul style="list-style-type: none"> - Localización macular a <3mm de foveola - Localización yuxtapapilar a <1,5mm del disco - Líquido subretiniano claro a <3mm del margen
C	Diseminación focal Bien definidos	<ul style="list-style-type: none"> - Siembra subretiniana a <3mm del RB - Siembra vítrea a <3mm del RB - Siembra subretiniana y vítrea a <3mm del RB
D	Diseminación difusa Mal definidos	<ul style="list-style-type: none"> - Siembra subretiniana a >3mm del RB - Siembra vítrea a >3mm del RB - Siembra subretiniana y vítrea a >3mm del RB
E	Extensión Sangrado	<ul style="list-style-type: none"> - Glaucoma neovascular - Opacidades a causa de la hemorragia en cámara anterior, cámara vítrea o espacio subretiniano - Invasión del nervio óptico postlaminar, coroides (>3mm), esclera, órbita y cámara anterior

1.7. Tratamiento

Los objetivos del tratamiento están dirigidos primordialmente a salvar la vida del niño, evitar la enfermedad metastásica, conservar la máxima visión posible y evitar la radioterapia externa en pacientes con RB hereditario. Clásicamente, el tratamiento estándar era la enucleación del ojo, sin embargo, en la actualidad se prefiere optar por técnicas que preserven el ojo.

En la Figura 8 se muestra el algoritmo de tratamiento del Retinoblastoma.

1.7.1. **Enucleación**

En la actualidad es una técnica que se está intentando emplear cada vez menos, buscando en la medida de lo posible la preservación del ojo. A pesar de los grandes avances, sigue siendo una modalidad de tratamiento recomendada en casos avanzados, cuando ya no hay posibilidad de mantener una visión adecuada. Entre las indicaciones se encuentran los RB del grupo E y tumores con alto riesgo de desarrollar enfermedad extraocular o metastásica. Esta técnica tiene consecuencias funcionales, psicológicas y físicas. Por ello, también se acompaña de la implantación de una prótesis. La prótesis debe implantarse a partir de las 6 semanas de la cirugía, ya que antes existe riesgo de dehiscencia, sangrado e infección.

1.7.2. **Quimioterapia sistémica intravenosa (IVC)**

Consiste en administrar 2, 3 o 4 quimioterápicos de forma sistémica a través de un catéter central o periférico una vez al mes, con el objetivo de reducir el tumor. Por lo general, se hacen 6 ciclos. Lo más frecuente es utilizar en combinación **Vincristina + Etopósido + Carboplatino** (VEC).

Las indicaciones incluyen: enfermedad bilateral, mutación germinal, historia familiar de RB o casos con sospecha de invasión del nervio óptico o coroides. También se emplea como terapia puente en aquellos pacientes que están a la espera de quimioterapia intraarterial. Además, tiene

un papel protector en la prevención a largo plazo de cánceres secundarios, metástasis y Pineoblastoma.

1.7.3. Quimioterapia focal

1.7.3.1. Quimioterapia intraarterial en arteria oftálmica (IAC)

Es una quimioterapia compleja y costosa, por lo que requiere gran cantidad de recursos y una formación específica. Por ello, no es una buena opción en países en vías de desarrollo. En esta técnica también se hace una administración de 2, 3 o 4 quimioterápicos una vez al mes, en este caso a través de un microcatéter, habitualmente colocado en la femoral, guiado por fluoroscopia (Figura 7). La combinación más empleada es **Melfalan + Topotecan + Carboplatino** durante 4 ciclos.

Está especialmente indicada en: tumores unilaterales, RB sin mutación germinal, grupos B/C/D/E, tumores refractarios y avanzados o como terapia secundaria en enfermedad recalcitrante bilateral o unilateral que se enfrenta a enucleación. Además, es efectiva contra las siembras subretinianas y vítreas, especialmente cuando estas están próximas a la retina.

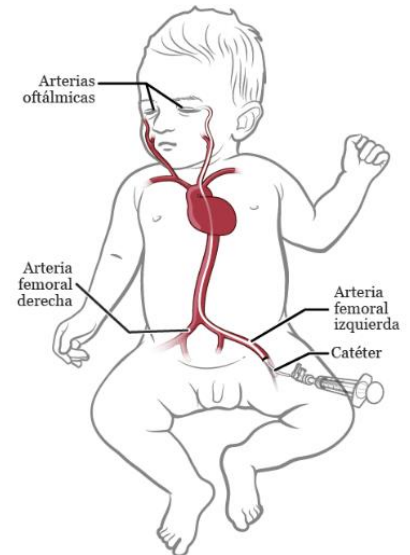


Figura 7. Inserción del catéter en la arteria oftálmica a través de la arteria femoral. [9]

1.7.3.2. Quimioterapia intravítrea (IvitC)

La IvitC es una terapia que se introdujo en el año 2003. Las drogas que emplea son **Melfalán y Topotecan**, por separado o en combinación, durante 2-4 semanas. La técnica se realiza mediante una inyección en la cavidad vítrea, posteriormente se agita el ojo para que la medicación se distribuya de forma homogénea en su interior.

Está indicada en casos refractarios o recurrentes de siembras vítreas después de otros tratamientos. No se suele emplear como tratamiento primario, sino más bien como una terapia para intentar salvar el ojo. Entre sus contraindicaciones se incluyen la presencia de un tumor o siembras vítreas en el punto de entrada, invasión de la *pars plana* y siembras en la cámara anterior.

En el 2018 se introdujo la **Quimioterapia intravítrea de precisión (p-IvitC)**, de gran utilidad en el tratamiento de las siembras vítreas localizadas. Se inyecta el quimioterápico cerca de un grupo localizado de siembras vítreas en vez de realizar una inyección que se esparce por toda la cavidad. Con esta técnica se minimiza la exposición del ojo al fármaco, con los riesgos que eso conlleva.

1.7.3.3. Quimioterapia intracameral (IcamC)

Se introdujo en 2017 con el fin de garantizar la cantidad de fármaco suficiente en el humor acuoso, en cámara anterior o posterior, evitando así la enucleación del ojo. Está indicado como tratamiento coadyuvante en casos de siembras intracamerales. Primero se administra Acetazolamida oral, evitando una mayor formación de humor acuoso y la dilución del fármaco. A continuación, se extrae el humor acuoso y se inyecta **Malfalán o Topotecán**, distribuyéndose un tercio de la medicación en la cámara anterior y los otros 2/3 en la posterior.

1.7.4. Terapias focales

Las terapias focales son empleadas en combinación con la quimioterapia intravenosa o la quimioterapia intraarterial oftálmica. No se deben emplear en tumores que afecten a la fovea, sobre todo si es en ambos ojos, ya que estas terapias provocan una cicatriz que, en ese caso, podría provocar una disminución de la agudeza visual.

1.7.4.1. Crioterapia

Esta técnica emplea una temperatura de -80°C , formando hielo en el interior de la célula tumoral, lo que provoca la ruptura de su membrana. Suelen ser necesarias 2 o 3 sesiones de triple congelación-descongelación con intervalos de un mes. Su uso más común es en el tratamiento de tumores pequeños periféricos, tumores pequeños que recidivan tras tratamiento con otras modalidades o siembras focales retinianas o prerretinianas. Raramente se utiliza como técnica única, sino que se combina con IVC (más frecuentemente) o IAC.

1.7.4.2. Termoterapia transpupilar (TTT)

Es una técnica que sustituye a la fotocoagulación con láser. Se aplica láser de diodo a través de oftalmoscopio indirecto, con una longitud de onda 810 nm. Son necesarias al menos 3 sesiones con intervalos de un mes. Se emplea en tumores pequeños, con menos de 3 mm de diámetro y 2 mm de espesor.

1.7.5. Radioterapia

1.7.5.1. Radioterapia externa

Antes de la introducción de la IVC se utilizaba como terapia para salvar el ojo, pero se vio que tenía muchos efectos secundarios. Aun así, sigue siendo empleado en casos de extensión extraocular, recurrencia orbitaria y margen del nervio óptico positivo tras enucleación. El mayor riesgo que tiene es la aparición de un segundo tumor primario en la zona de radiación (53% a los 50 años), sobre todo en los casos de RB de línea germinal.

1.7.5.2. Braquiterapia (radioterapia de placa)

Esta técnica se emplea en el tratamiento de tumores con menos de 15 mm de diámetro y entre 3 y 9 mm de espesor. También se emplea como tratamiento cuando han fallado otras técnicas terapéuticas. A diferencia de la radioterapia externa, esta modalidad solo necesita 2 o 4 días para completar la dosis, reduciendo así la cantidad de efectos secundarios.

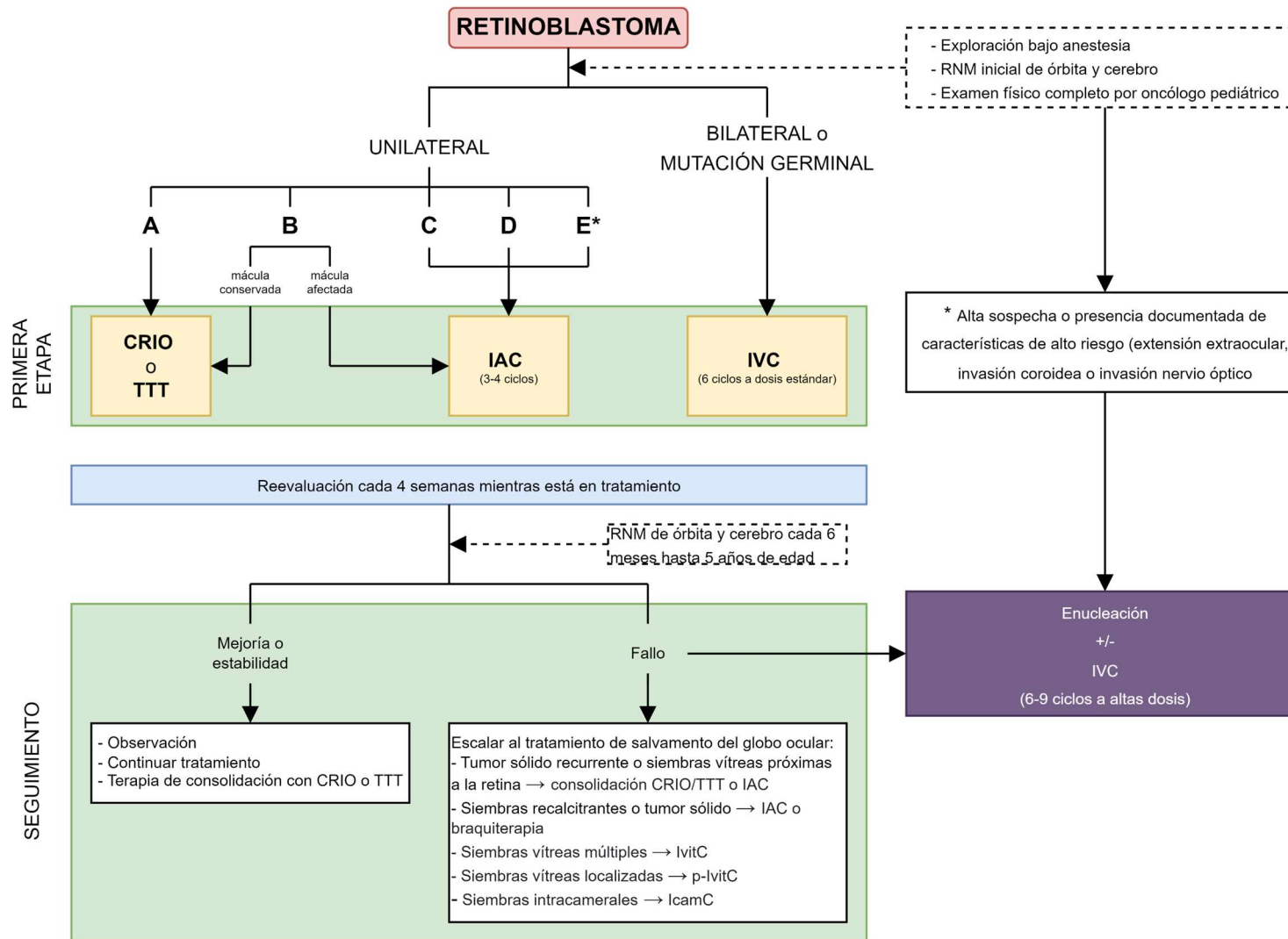


Figura 8. Algoritmo de tratamiento del retinoblastoma. Adaptado de [5]

1.7.6. Efectos secundarios de los tratamientos

En la siguiente tabla se muestran los efectos adversos asociados a los posibles tratamientos para el Retinoblastoma, explicados anteriormente.

Tabla 2. Efectos secundarios de los tratamientos empleados en el retinoblastoma. Adaptado de [5]

TRATAMIENTO	Efectos secundarios
Enucleación	Quemosis, Quistes conjuntivales, Granuloma piogénico, Ptosis palpebral, Lagoftalmos, Enoftalmos, Infección
IVC	Náuseas, Vómitos, Estreñimiento, Alopecia, Citopenia, Fiebre
IAC	Neutropenia transitoria, Síndrome del dedo azul, Vasculopatía oclusiva coroidea, Oclusión arteria central de la retina, Espasmo/Oclusión arteria oftálmica, Hemorragia vítrea, Desprendimiento dermatógeno de retina.
IvitC	Catarata, Hemorragia vítrea y subrrretiniana, hipotonía ocular, Pteris bulbi, Retinopatía en sal y pimienta, Toxicidad del segmento anterior, Pigmentación episcleral en el lugar de inyección, Adelgazamiento de esclera e iris, Heterocromía, Sinequia posterior, Uveítis anterior, Edema de disco óptico, necrosis hemorrágica retiniana.
IcamC	Heterocromía, Catarata progresiva.
Crioterapia	Desprendimiento de retina dermatógeno y exudativo.
TTT	Oclusión vena retiniana, Hemorragia vítrea, Neovascularización retiniana, Tracción vitreo-retiniana, Desprendimiento de retina.
RDT	Déficit de lágrimas, Síndrome de ojo seco, Queratopatía filamentosa, Catarata, Retinopatía por radiación, Neuropatía óptica, Retraso en el crecimiento de la órbita y consecuente deformidad facial. El más grave es la formación de segundo tumor primario en el área de radiación, especialmente en RB germinal: osteosarcoma (más frecuente), tumor de huesos, sarcoma de tejidos blandos, melanoma y tumores epiteliales varios.
Braquiterapia	Catarata, Maculopatía por radiación, Papilopatía por radiación, Hemorragia vítrea.

IVC: Quimioterapia Sistémica Intravenosa; IAC: Quimioterapia Intraarterial en Arteria Oftálmica; IvitC: Quimioterapia Intravítrea; IcamC: Quimioterapia Intracameral; TTT: Termoterapia Transpupilar; RDT: Radioterapia

2. OBJETIVOS

Pregunta PICOR: ¿cuál es la efectividad de la quimioterapia intravítrea de precisión (p-IvitC) y qué ventajas aporta frente al tratamiento clásico del retinoblastoma?

- **P**, Paciente: esta investigación se dirige a la población pediátrica con la enfermedad de Retinoblastoma. Concretamente nos centraremos en los niños menores de 10 años.
- **I**, Intervención: el tratamiento con quimioterapia intravítrea de precisión.
- **Co**, Comparación: buscaremos comparar la eficacia de la p-IvitC, que apareció en estos últimos años, frente a los tratamientos anteriormente empleados en dicha enfermedad.
- **R**, Resultados: mediremos la efectividad de la p-IvitC a través del porcentaje de curaciones, el descenso de efectos secundarios postratamiento y la disminución de enucleaciones y recaídas.

El **objetivo principal** de esta revisión sistemática es determinar la superioridad o no de la p-IvitC, en cuanto a efectividad y tolerancia, frente a los tratamientos clásicos en el tratamiento del retinoblastoma en los primeros 10 años de vida.

Como **objetivos secundarios** se buscará:

- Analizar la tasa de recurrencia.
- Evaluar la tasa de enucleación.
- Estudiar la frecuencia y el tipo de efectos secundarios.
- Influencia de otras variables en la mayor o menor eficacia del tratamiento.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Al tratarse el presente trabajo de una revisión sistemática, la metodología se basará en la búsqueda, selección y análisis de publicaciones médicas referentes a la temática desarrollada. Para ello se siguen las indicaciones de *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). En este apartado se explicará el procedimiento seguido para obtener los artículos elegidos.

3.1. Diseño

La búsqueda y análisis de documentos se ejecuta a partir de bases de datos electrónicas de diferentes revistas médicas y sus respectivos buscadores bibliográficos. En este caso se recurrirá a *Medline* (a partir del buscador bibliográfico *PubMed*) como base de datos. Como buscador bibliográfico se empleará también *Google Académico*.

En cuanto a los criterios de inclusión para la búsqueda inicial y selección de los artículos se establecen los siguientes:

- Idioma de publicación: inglés o castellano.
- Año de publicación: 2018-2022. Se pretende que los estudios sean lo más recientes posibles.
- Tratamiento de la temática del trabajo. Esto se comprueba mediante la utilización de palabras clave (descriptores identificados con la pregunta PICO_R) y operadores booleanos en la búsqueda como primera aproximación.
- Población afectada, ya que se busca centrar el estudio en niños menores de 10 años.
- Calidad metodológica de los estudios, comprobada en la fase de análisis de los documentos seleccionados en base a los criterios previos.

En cuanto a los criterios de exclusión se establecen los siguientes:

- Artículos no adaptados a la búsqueda. Se pretende encontrar documentos que aporten información acerca de la quimioterapia intravítrea de precisión y que permitan extraer ventajas frente a la quimioterapia intravítrea convencional, así como efectos secundarios generales de estas técnicas.
- Año de publicación: la técnica estudiada se introduce en el año 2018, por lo que los artículos anteriores a este año no son estudios específicos y aportarán menos información.

3.2. Estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda pretende abarcar todos aquellos artículos de interés que puedan aportar información acerca de las ventajas que presenta el tratamiento del retinoblastoma mediante la técnica de quimioterapia intravítrea de precisión frente al tratamiento clásico de dicha enfermedad. Por tanto, la selección no sólo se limitará a la lectura del título de los artículos.

Además, como se indica anteriormente, se establece un intervalo de tiempo desde el año 2018 a la actualidad para asegurar que los estudios sean lo más reciente posibles.

En cuanto a los términos de búsqueda o descriptores, de acuerdo con la pregunta PICO_R, son los indicados en la Tabla 3. En buscadores como PubMed se utilizan dos métodos para buscar artículos, uno a partir de los descriptores escritos de manera directa y otro a partir de tesauros. Los tesauros se seleccionan de los disponibles en la *Medical Subject Headings database (MeSH database)*.

Tabla 3. Descriptores utilizados en la búsqueda.

Descriptor en castellano	Descriptor en inglés
Retinoblastoma	Retinoblastoma
-	Retinoblastoma [Mesh]
-	Intravitreal Injections [Mesh]
Quimioterapia Intravítrea de precisión (o p-lvitC)	Intravitreal precision chemotherapy (or p-lvitC)

Estos descriptores se agrupan entre sí mediante la utilización de operadores booleanos para obtener posibles artículos de interés. En la Tabla 4 se muestran las combinaciones utilizadas junto con el número de artículos totales (de cualquier tipo) encontrados con cada uno de los buscadores o bases de datos teniendo en cuenta que la búsqueda se realiza en noviembre de 2022.

Tabla 4. Documentos obtenidos en función de la base de datos o buscador y de la combinación de descriptores.

Descriptores y operadores	Buscadores bibliográficos	
	Medline (PubMed)	Google Académico
Retinoblastoma AND Intravitreal chemotherapy precision	3	5
Intravitreal injections [MeSH] AND Retinoblastoma [MeSH]	98	-

A la totalidad de documentos obtenidos se aplica el filtro asociado a la edad de los pacientes. También se eliminan los documentos duplicados por haber utilizado varias bases de datos.

Una vez aplicados los filtros, para poder continuar con el cribado de documentos, se leen los títulos y resúmenes. Esto permite descartar aquellos documentos que a pesar de estar en la búsqueda no tratan la temática analizada en profundidad. Tras este último análisis se seleccionan los documentos que se van a incluir en la revisión sistemática.

4. RESULTADOS

Inicialmente se encontraron 106 documentos tras realizar las búsquedas indicadas anteriormente en los buscadores PubMed y Google Académico. Al utilizar diferentes bases de datos, el primer paso fue el de eliminar documentos que pudiesen estar duplicados entre las búsquedas.

En la fase de cribado, se aplicaron los criterios de exclusión indicados anteriormente, permitiendo reducir los documentos analizables a 30 al descartar 39 por no afectar el estudio a población en edad pediátrica de hasta 10 años y al descartar también 33 por ser su año de publicación anterior al 2018.

En la última fase de descarte, se leen los títulos y resúmenes de los 30 documentos restantes y se analiza la idoneidad de los mismos en base a su contenido. Esto permite analizar a texto completo sólo estudios que realmente contengan información de interés, ya que algunos hablan de otras técnicas de tratamiento o pueden no ser suficientemente específicos acerca de la información que se quiere extraer.

Este proceso de elección de artículos se representa con el diagrama PRISMA mostrado en la Figura 9.

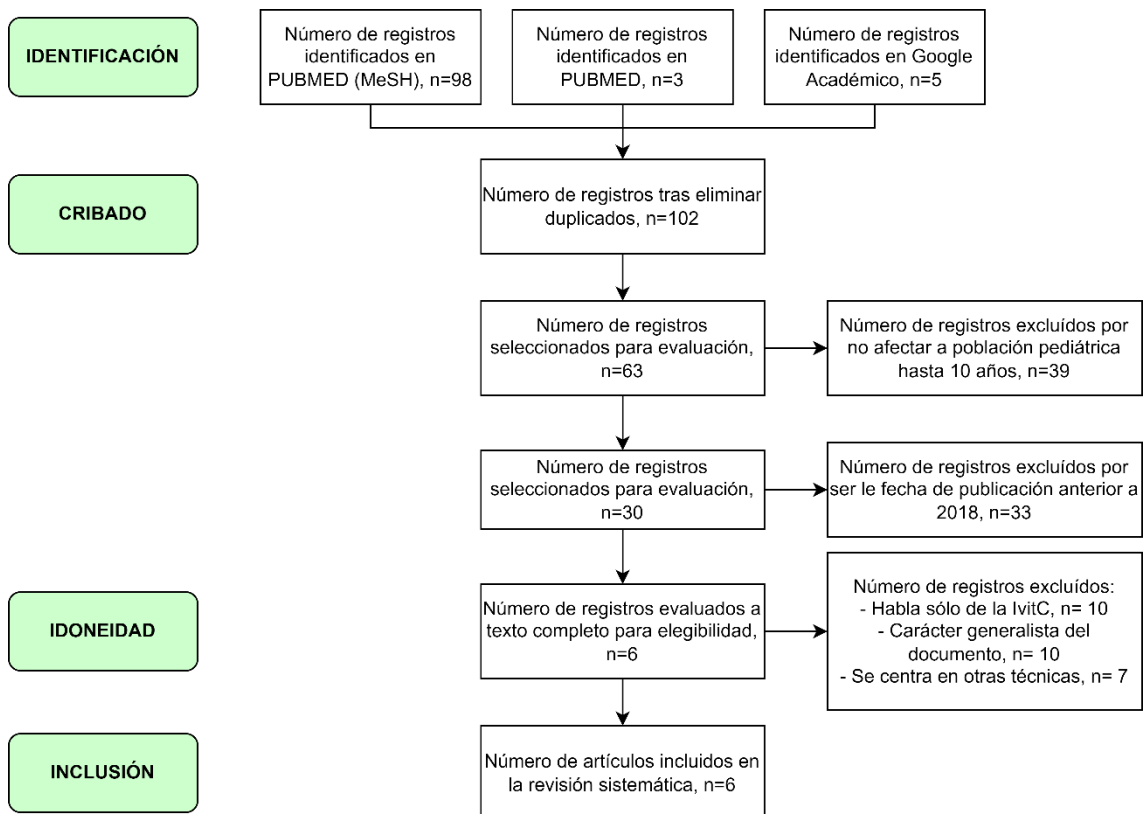


Figura 9. Diagrama PRISMA para la selección de documentos.

Los artículos finalmente elegidos para incluir en la revisión se indican en la Tabla 5.

Tabla 5. Información de los documentos a incluir en la revisión.

TÍTULO	AÑO	AUTORES	TIPO DE ESTUDIO	MUESTRA	RESULTADOS	CALIDAD METODOLÓGICA Y SESGO
<i>Precision intravitreal chemotherapy for localized vitreous seeding of retinoblastoma</i>	2018	Yu MD, Dalvin LA, Welch RJ and Shields CL	Estudio observacional	n=8; Estados Unidos Pacientes pediátricos de entre 4 y 57 meses de edad tratados con p-ivitC en el <i>Wills Eye Hospital</i> (Philadelphia)	En todos los pacientes tratados con la p-ivitC se consiguió controlar las siembras vítreas localizadas disminuyendo la toxicidad. Se comprueba que la novedosa técnica permite optimizar la administración local del fármaco a las zonas deseadas	<ul style="list-style-type: none"> • Pequeña muestra de pacientes • Periodo de seguimiento breve • Diseño de estudio • Influencia de terapias previamente administradas
<i>Toxicity and efficacy of intravitreal melphalan for retinoblastoma: 25 µg vs 30 µg</i>	2021	Liao A, Hsieh T, Francis JH, Lavery JA, Mauguen A, Brodie SE and Abramson DH	Estudio de cohorte retrospectivo	n=128; Estados Unidos Pacientes pediátricos con una mediana de edad de 3 años evaluados en el <i>Sloan Kettering Cancer Center</i> (Nueva York)	Aplicar inyecciones intravítreas con dos concentraciones diferentes de melfalán (25 µg o 30 µg) a ojos afectados por retinoblastoma no da lugar a variaciones en la toxicidad en la retina	<ul style="list-style-type: none"> • Naturaleza retrospectiva del estudio • Exceso de simplificación en la combinación de tratamientos
<i>Comparison of efficacy and toxicity of intravitreal melphalan formulations for retinoblastoma</i>	2020	Liao A, Hsieh T, Francis JH, Lavery JA, Mauguen A, Brodie SE and Abramson DH	Estudio de cohorte retrospectivo	n=96; Estados Unidos Pacientes pediátricos con una mediana de edad de 3 años evaluados en el <i>Sloan Kettering Cancer Center</i> (Nueva York)	Aplicar inyecciones intravítreas de melfalán (30 µg) con dos formulaciones distintas (con y sin propilenglicol) a ojos afectados por retinoblastoma no da lugar a variaciones en la toxicidad retiniana ni en la supervivencia ocular	<ul style="list-style-type: none"> • Naturaleza retrospectiva del estudio

<i>Is intravitreal topotecan toxic to retinal function?</i>	2020	Naadelmann J, Francis JH, Brodie SE, Muca E, Abramson DH	Estudio de cohorte retrospectivo	n=41; Estados Unidos Pacientes pediátricos con una mediana de edad de 17 meses evaluados en el <i>Sloan Kettering Cancer Center</i> (Nueva York)	Al administrar únicamente topotecán no se observa reducción significativa en la amplitud del Electroretinograma. Por ello se interpreta que las inyecciones intravítreas de topotecán no están asociadas a toxicidad retiniana (ERG) en los pacientes que padecen retinoblastoma	<ul style="list-style-type: none"> • Naturaleza retrospectiva del estudio • Varios pacientes recibieron otras terapias dirigidas contra el cáncer durante el tratamiento
<i>Management of cataracts secondary to intravitreal chemotherapy injections for retinoblastoma seeding</i>	2021	Koç I, Taylan Şekeroğlu H, Kıratlı H and Lotfisadigh S	Estudio de cohorte retrospectivo	n=5; Turquía Pacientes pediátricos de entre 5 y 10 años de edad	Pueden desarrollarse cataratas por inyecciones de topotecán y melfalán en la parte anterior del vítreo. Se puede prevenir este efecto mediante administración intravítrea de melfalán y topotecán al finalizar la cirugía. También se puede tratar de manera segura con lensectomía y vitrectomía anterior	<ul style="list-style-type: none"> • Naturaleza retrospectiva del estudio • Pequeña muestra de pacientes
<i>Topical instillation of cell-penetrating peptide-conjugated melphalan blocks metastases of retinoblastoma</i>	2022	Jiang K, Fan X, Hu Y, Yao S, Liu Y, Zhan C, Lu W and Wei G	Investigación con animales	Estudio con ratones	La instilación tópica de 89WP-Mel podría ser un tratamiento adecuado contra el retinoblastoma. Se analizan las ventajas que presenta respecto a las inyecciones intravítreas, entre otras la mejora en la supervivencia	<ul style="list-style-type: none"> • Bajo nivel de evidencia por tratarse de un estudio experimental

ERG: electroretinograma

Precision intravitreal chemotherapy for localized vitreous seeding of retinoblastoma [\[10\]](#)

Es el documento principal sobre el que se desarrolló la discusión. Es el artículo que describe de forma más completa la técnica dado que es una técnica muy reciente sobre la que apenas hay publicaciones. Del mismo se extrajo cómo es la efectividad de la técnica en casos seleccionados de siembras vítreas localizadas en el Retinoblastoma, intentando optimizar la liberación local de Melfalán sobre las semillas objetivo. Con este estudio se concluyó que es posible el tratamiento de forma localizada, obteniendo buenos resultados y un control completo de las siembras vítreas con una toxicidad mínima. Para evaluar la toxicidad se aplicó la nueva terapia a un grupo de 8 pacientes que posteriormente fueron seguidos para evaluar los efectos secundarios.

Toxicity and efficacy of intravitreal melphalan for retinoblastoma: 25 µg vs 30 µg. [\[11\]](#)

Es un estudio en el que se compara la eficacia de la quimioterapia con Melfalán aplicando dos dosis diferentes del mismo, estudiando posteriormente las diferencias entre ellas, así como las ventajas y los inconvenientes de emplear una dosis inferior. El objetivo principal era medir la toxicidad ocular en el electroretinograma, de lo que se extrajo que no hay diferencias significativas en la disminución de la toxicidad.

Comparison of efficacy and toxicity of intravitreal melphalan formulations for retinoblastoma. [\[12\]](#)

En este estudio se buscó comparar la eficacia y la toxicidad de las distintas formulaciones de Melfalán, una con propilenglicol (Alkeran®) y otra sin propilenglicol (Evomela®). Tras el estudio parece que el hecho de eliminar el propilenglicol de la formulación podría disminuir la toxicidad del fármaco, sin encontrarse diferencias significativas entre ambas formulaciones. Aun así, Evomela® tiene una mayor estabilidad, mientras que Alkeran® es más barato, por lo que las dos formulaciones serían buenas opciones dejándose a criterio del centro la utilización de uno u otro.

Is intravitreal topotecan toxic to retinal function? [\[13\]](#)

Se buscó determinar la toxicidad del Topotecán en monoterapia y en combinación con otros fármacos, concretamente con el Melfalán. Se demostró que la utilización de Topotecán en monoterapia no producía una disminución significativa de la función retiniana, mientras que al combinarlo con Melfalán sí asociaba un deterioro de esta función.

Management of cataracts secondary to intravitreal chemotherapy injections for retinoblastoma seeding. [\[14\]](#)

Este estudio pone de manifiesto el caso de cinco niños que posteriormente al tratamiento de la enfermedad con quimioterapia intravítrea mediante Melfalán y Topotecán desarrollaron cataratas. La finalidad del mismo es guiarnos en el manejo de las mismas, para lo que aconsejan realizar una lensectomía con vitectomía anterior y, con posterioridad a la cirugía, la administración intravítrea de Melfalán y Topotecán como medida para prevenir la diseminación del tumor.

Topical instillation of cell-penetrating peptide-conjugated melphalan blocks metastases of retinoblastoma. [15]

En este artículo nos hablan de una técnica futura que puede ofrecernos un avance más en el tratamiento de esta enfermedad. Según este estudio, el empleo de Melfalán conjugado con péptido de penetración celular como es el 89WP, permitiría evitar la posible diseminación del tumor que puede ocurrir con la inyección del tratamiento de forma directa. De esta forma, el péptido forma una barrera protectora alrededor del ojo que evita la diseminación extraocular. De esto se concluye que con esta nueva técnica se obtendría una mejor adherencia al tratamiento y una mayor tasa de supervivencia.

5. DISCUSIÓN

Tras un análisis exhaustivo de las bases de datos, se encuentra escasa bibliografía, si bien con resultados prometedores, sobre la eficacia de la terapia intravítrea de precisión como una técnica capaz de disminuir los grandes efectos adversos que presenta la quimioterapia convencional, al ser una técnica más dirigida. Por otra parte, también se han encontrado en este análisis sistemático de la literatura nuevas técnicas que pueden ser prometedoras en el tratamiento del Retinoblastoma de cara a seguir conservando la viabilidad del ojo obteniendo los menores efectos adversos posibles.

En nuestra revisión hemos encontrado evidencia sobre la eficacia de la quimioterapia intravítrea (IVitC) en general como terapia del retinoblastoma, ya que permite salvar ojos que, sin su aplicación, serían enucleados. La quimioterapia intravítrea (IVitC) se ha mostrado como una técnica revolucionaria en el tratamiento del Retinoblastoma, sobre todo en situaciones de recurrencias y siembras, permitiendo conseguir mejores resultados en lo referente a la preservación del ojo. En un estudio de 264 ojos tratados con esta terapia y seguidos durante 20 años se documentó una tasa de remisión completa del 68%, además de una baja incidencia de diseminación extraocular, ocurriendo esta en pacientes que ya tenían características de alto riesgo.

Sin embargo, al aplicar esta técnica a lo largo de los años se han ido descubriendo efectos secundarios. Entre ellos destacan la toxicidad retiniana que aparece en el 18-43% de los ojos que se tratan mediante esta técnica. El gran inconveniente que presenta esta técnica es que se dan complicaciones secundarias a la toxicidad sobre la retina y el segmento posterior, esto se evidencia en diversos estudios por la disminución de la actividad eléctrica de la retina en respuesta a la luz, visto a partir de un electroretinograma. Además, este tratamiento puede afectar en ocasiones al segmento anterior del ojo provocando cataratas retinianas y adelgazamiento del iris.

Estudios iniciales de la utilización de esta técnica demostraron que las dosis de Melfalán no deberían ser superiores a los 40 microgramos ya que dosis mayores resultan tóxicas para la función retiniana, y tampoco deben ser inferiores a los 10 microgramos lo que limita su eficacia. Debido a esto, las dosis que se suelen utilizar son de 20 a 30 microgramos, teniendo en consideración que cuanto mayor es la dosis mayor resulta la tasa de toxicidad en la retina.

Con el objetivo de reducir la toxicidad provocada por el Melfalán se ha combinado este fármaco con el Topotecán. Recurrir a la terapia combinada parece ser la opción más favorable ya que se comprueba que administrar el Topotecán en monoterapia no da lugar a una reducción significativa de la toxicidad. Sin embargo, en estudios posteriores en los que se aplicó el tratamiento combinado existió un grupo de pacientes que desarrollaron cataratas al transcurrir de media seis meses tras la última inyección, siendo probable que estas sean derivadas del tratamiento. En estas situaciones se procede a la realización de lensectomía y vitrectomía anterior, y se adoptan medidas preventivas para evitar la propagación del tumor, con una inyección intravítrea posterior de Melfalán y Topotecán.

Con la aparición de la **quimioterapia intravítrea de precisión (p-IvitC)** se busca evitar manipular el ojo como sí ocurre en el caso de la técnica de quimioterapia intravítrea convencional, de modo que se reducen los efectos adversos derivados de la amplia distribución por todo el ojo. Por todo esto, la p-IvitC resulta ventajosa en el tratamiento de siembras vítreas localizadas del tumor, intentando optimizar la administración local del fármaco en las semillas objetivo (Figura 10).

Para concentrar el fármaco en la semilla diana y alejarlo de la mácula, la cabeza se coloca de manera que la gravedad ayude a la correcta sedimentación del fármaco.

En nuestra RS se pone en evidencia que una administración más localizada de la quimioterapia permite obtener en la zona objetivo concentraciones tumorcidas, reduciendo así el riesgo de toxicidad difusa en la retina. Las pruebas realizadas en el estudio realizado por Yu en el Wills Eye Hospital (Philadelphia) incluyeron 8 ojos tratados con p-IvitC, siendo 5 previamente tratados con quimioterapia intraarterial y 3 con quimioterapia intravenosa. Para la realización de las inyecciones se aplicó anestesia general, preparando con anterioridad 20 microgramos de melfalán diluidos en 0,1 mililitros de diluyente. En la quimioterapia intravítrea de precisión la inyección se realiza trans *pars plana*, en la zona del ojo en la que se encuentra el centro de la siembra vítrea. Esta técnica presenta una respuesta más rápida, lo cual podría ser debido a que la retención local de la quimioterapia expondría a las semillas objetivo a una mayor concentración de melfalán activo.

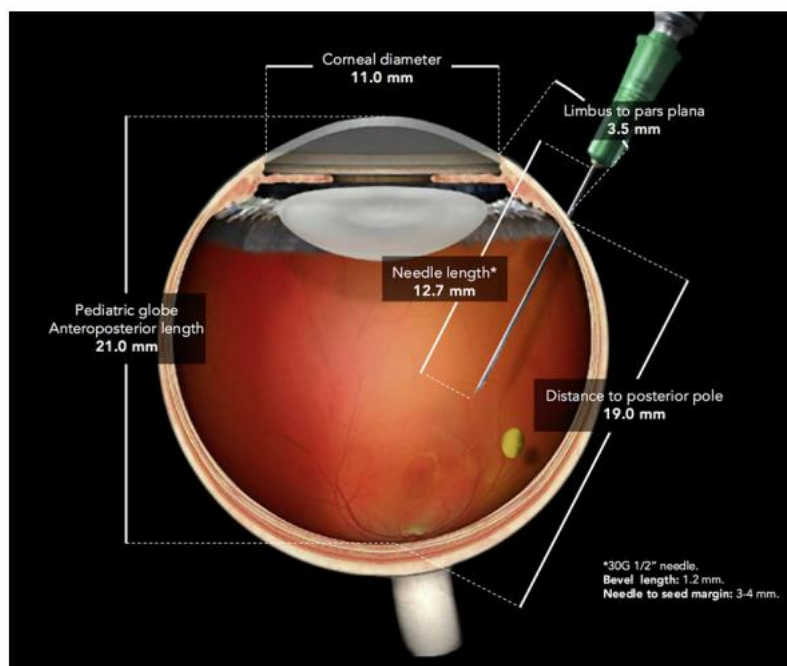


Figura 10. Administración de la inyección en la p-IvitC. [5]

A cada ojo se le suministraron 60 microgramos de melfalán a partir de tres inyecciones de 20 microgramos cada una. Cabe destacar que **las semillas se resolvieron en todos los casos estudiados tras una media de 2 inyecciones con 20 microgramos de melfalán**. Además, tras el seguimiento realizado durante los 10 meses posteriores a la administración de la última inyección, no se observaron recurrencias. El único suceso registrado fue un ojo en el que se detectó toxicidad retiniana evidenciada en una pigmentación moteada en la zona de la retina en la que se aplicó la inyección. Es importante tener en cuenta que de los ojos tratados, dos fueron enucleados por causas diferentes a siembras vítreas, no observándose ninguna enucleación debidas a la siembra vítrea refractaria.

Las principales ventajas de la p-IvitC respecto a la técnica convencional son las siguientes:

- Con la p-IvitC el fármaco se suministra de manera precisa cerca de las semillas vítreas bajo visualización oftalmoscópica indirecta. En la IvitC el fármaco se administraba directamente en el vítreo.

- No es necesario sacudir el ojo, por lo que se evita la dispersión del fármaco disminuyendo los efectos tóxicos.
- Tras la inyección la cabeza se posiciona de manera que la gravedad ayude a asentar el melfalán y lo aleje de las regiones más críticas para la visión, para lo cual la semilla objetivo debe estar en una posición inferior.

Al aplicar la inyección intravítrea convencional se empleaba un volumen de distribución de aproximadamente 3,5 mililitros, que equivalen a todo el humor vítreo pediátrico. En base a esto se estima que serían necesarios 14 microgramos para tratar todo el ojo ya que la concentración tumoricida del Melfalán es de 4 microgramos/mililitro. Esta cantidad calculada tiene un carácter teórico no siendo suficiente, por lo que lo habitual es utilizar dosis de entre 20 y 30 microgramos de Melfalán.

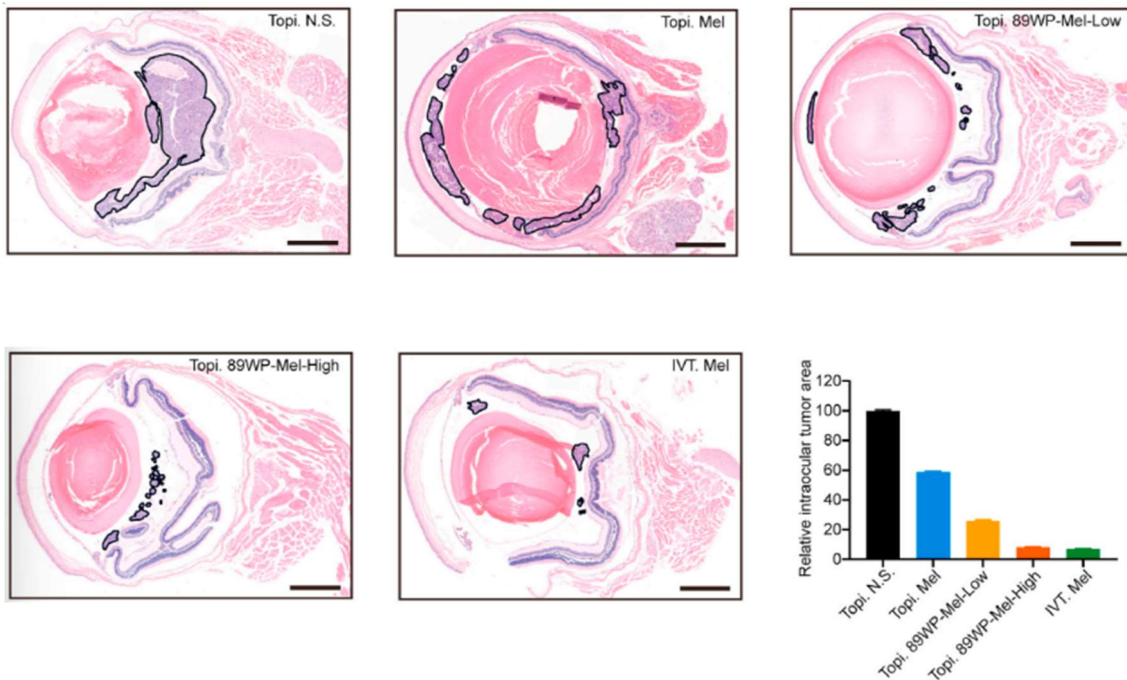
El hecho de localizar la quimioterapia al aplicar la p-IvitC permite restringir el volumen de distribución, ya que se puede difundir hasta el lugar objetivo. De este modo, una dosis de 3,5 microgramos de Melfalán aplicado mediante p-IvitC permite, teóricamente, conseguir la concentración tumoricida de 4 microgramos/mililitro alrededor de la semilla vítrea.

Algunos autores [\[10\]](#) postulan que reducir la dosis a 3,5 microgramos, lo que equivale a una reducción de un 75 %, probablemente disminuiría la toxicidad retiniana, aunque sería necesario demostrar su eficacia en el control de las semillas.

Sin embargo, se sigue considerando necesario ampliar el estudio de esta técnica para poder justificar sus beneficios ya que el único estudio realizado hasta ahora tiene como limitaciones principales que el seguimiento a los pacientes fue efectuado durante un periodo corto y que, además, la cohorte es pequeña. Por otro lado, existen limitaciones de la técnica para tratar las semillas vítreas en los aspectos superior y/o anterior del globo ocular al tener que recurrir a la ayuda de la gravedad durante la difusión. Será necesario que se siga investigando acerca de esta terapia por las ventajas que podría ofrecer a la hora de mejorar el tratamiento del retinoblastoma con una menor tasa de complicaciones.

Como limitaciones de esta RS es de destacar los limitados estudios encontrados acerca de la quimioterapia intravítrea de precisión y la ausencia de estudios que la comparen con otras terapias, lo cual ha impedido ajustarnos estrictamente a lo planteado en la pregunta de investigación. En nuestra RS, hemos incluido también, dada la limitación de información sobre la terapia de precisión, publicaciones acerca de la quimioterapia intravítrea convencional.

Como líneas futuras de investigación, a raíz de esta RS también se encontraron documentos acerca de nuevas terapias entre los que se puede destacar un estudio sobre la **instilación tópica** de Melfalán conjugado con péptidos de penetración celular (**89WP-Mel**). En modelos de ratones que padecían tumores intraoculares se hizo la prueba de instilar mediante gotas oftálmicas suero salino normal, Melfalán tópico, dosis bajas de 89WP-Mel y dosis altas de 89WP-Mel y comparar sus efectos entre sí sobre las semillas vítreas y con las inyecciones intravítreas de Melfalán. Un mes después del tratamiento se comprobó que en los ojos tratados con 89WP-Mel, las semillas eran de un tamaño mucho menor que en el grupo tratado con solución salina normal. Además, se comprobó que la instilación tópica a altas dosis de 89WP-Mel obtenía resultados comparables en cuanto a los efectos antitumorales a los del tratamiento con Melfalán intravenoso (Figura 11).



En negro se muestran las áreas que corresponden con las semillas vítreas tras aplicar el tratamiento indicado.

Figura 11. Proliferación tumoral intraocular y metástasis cerebrales de ratones portadores de retinoblastoma al final del tratamiento. [15]

En cuanto a los resultados del estudio, se puede destacar también que de los ratones tratados con altas dosis de 89WP-Mel sólo uno falleció, mientras que de los tratados con Melfalán intravítreo lo hicieron 3 de 5.

La técnica estudiada se basa en que la absorción se produce de fuera hacia adentro, de modo que el 89WP-Mel crearía un campo protector alrededor del ojo que confinaría las células tumorales en su interior y ayudaría a prevenir eficazmente las metástasis cerebrales. Con la inyección intravítrea sí existe riesgo de desarrollar metástasis cerebrales al diseminar las células durante la extracción de la aguja.

Se observa por tanto que la instilación tópica podría convertirse en una alternativa revolucionaria en el tratamiento del retinoblastoma ya que implicaría una mayor adherencia al tratamiento por su comodidad y también una mejora en las tasas de supervivencia al haber también una disminución en las tasas de metástasis cerebral. Aun así, todavía falta estudiarla más en profundidad y en seres humanos mediante ensayos clínicos controlados, así como perfeccionar la técnica ya que presenta la desventaja de que con ella no se alcanza el segmento posterior y tiene una baja biodisponibilidad.

6. CONCLUSIONES

Tras desarrollar una detallada revisión sistemática sobre la efectividad de la Quimioterapia Intravítrea de Precisión en comparación con el tratamiento clásico de la enfermedad del Retinoblastoma infantil y a pesar de lo limitado de la evidencia encontrada se pudieron extraer las siguientes conclusiones:

- El Retinoblastoma (RB) es el cáncer intraocular más frecuente en los niños menores de 5 años. Puede ser hereditario, siendo la mayoría de los casos de aparición esporádica.
- Es importante realizar un cribado pediátrico y atender a los principales signos clínicos para poder detectar y tratar la enfermedad de la forma más precoz posible.
- El tratamiento clásico consistía en la enucleación de todo el ojo, con los defectos estéticos, psicológicos y físicos que eso suponía para el paciente.
- La aparición de la quimioterapia intravítrea (iVitC) supuso una revolución en el tratamiento del Retinoblastoma por la posibilidad de su aplicación sobre siembras vítreas y recurrencias, consiguiendo mejores resultados finales y aumento en la preservación del ojo (menor tasa de enucleación).
- El tratamiento parece haber mejorado aún más, en cuanto a eficacia y seguridad, con la llegada de la quimioterapia intravítrea de precisión (p-iVitC). Esta permite una mayor exactitud en la localización de las siembras y evita la manipulación del ojo, provocando con todo ello menores efectos adversos.
- Siempre se debe tener presente que los tratamientos intravítreos con quimioterapia pueden provocar un mayor o menor daño sobre la retina por su toxicidad, independientemente del que se utilice. Por ello, siempre es mejor escoger la opción que suponga más favorable y utilizarla siempre de forma razonable de acorde al paciente y enfermedad al diagnóstico.
- Es necesario seguir investigando sobre esta nueva y prometedora técnica (p-iVitC) por sus enormes ventajas. Por el momento, dada la limitación de la evidencia publicada hace que las recomendaciones de su uso deban ser aún cautelosas.
- Son necesarios más estudios para definir mejor la dosis con esta nueva técnica que reduzca aún más la toxicidad retiniana, así como otros aspectos metodológicos como las dificultades de acceso a siembras en los aspectos superior y/o anterior del globo ocular.
- En el momento actual se están desarrollando ya nuevas líneas de investigación sobre terapias alternativas que podrían suponer un futuro esperanzador en el tratamiento del Retinoblastoma, como es la instilación tópica de Melfalán conjugado con péptidos de penetración celular. Un ejemplo de cómo la nanotecnología podría beneficiar a estos pacientes.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Evolución del retinoblastoma en distintos países del mundo [Internet]. Intramed.net [citado el 1 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=101682>.
- [2] Dimaras H, Kimani K, Dimba EA, Gronsdahl P, White A, Chan HS, Gallie BL. Retinoblastoma. *Lancet*. 2012 Apr 14;379(9824):1436-46. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61137-9. Epub 2012 Mar 12. PMID: 22414599.
- [3] Fish J, Lipton J, Lanzkowski P. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology (Seventh Edition)*, 2022. Capítulo 27 – Retinoblastoma (págs. 583-596).
- [4] Faustina M, Herzog C, y Gombos D. *Pediatric Oncology*, 2005. Capítulo 10 – Retinoblastoma (págs. 142-154).
- [5] Ancona-Lezama D, Dalvin LA, Shields CL. Modern treatment of retinoblastoma: A 2020 review. *Indian J Ophthalmol*. 2020 Nov;68(11):2356-2365. doi: 10.4103/ijo.IJO_721_20. PMID: 33120616; PMCID: PMC7774148.
- [6] Detección del retinoblastoma en niños [Internet]. Clínica de ojos José Gutiérrez Amorós [citado el 1 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://josegutierrezamoros.es/deteccion-del-retinoblastoma-en-ninos/>.
- [7] Diagnóstico y pronóstico del retinoblastoma [Internet]. Share4Rare [citado el 1 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.share4rare.org/es/library/retinoblastoma/diagnostico-y-pronostico>.
- [8] Tratamiento del retinoblastoma [Internet]. National Cancer Institute [citado el 1 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/retinoblastoma/pro/tratamiento-retinoblastoma-pdq>.
- [9] Información sobre la quimioterapia de arteria oftálmica para pacientes pediátricos [Internet]. MSK Cancer Center [citado el 20 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.mskcc.org/es/cancer-care/patient-education/about-ophthalmic-arterychemosurgery-pediatric>
- [10] Yu MD, Dalvin LA, Welch RJ, Shields CL. Precision Intravitreal Chemotherapy for Localized Vitreous Seeding of Retinoblastoma. *Ocul Oncol Pathol*. 2019 Jun;5(4):284-289. doi: 10.1159/000491432. Epub 2018 Sep 13. PMID: 31367592; PMCID: PMC6615328.
- [11] Liao A, Hsieh T, Francis JH, Lavery JA, Mauguen A, Brodie SE, Abramson DH. TOXICITY AND EFFICACY OF INTRAVITREAL MELPHALAN FOR RETINOBLASTOMA: 25 µg Versus 30 µg. *Retina*. 2021 Jan 1;41(1):208-212. doi: 10.1097/IAE.0000000000002782. PMID: 32106160; PMCID: PMC7483207.
- [12] Hsieh T, Liao A, Francis JH, Lavery JA, Mauguen A, Brodie SE, Abramson DH. Comparison of efficacy and toxicity of intravitreal melphalan formulations for retinoblastoma. *PLoS One*. 2020 Jul 1;15(7):e0235016. doi: 10.1371/journal.pone.0235016. PMID: 32609726; PMCID: PMC7329086.

- [13] Nadelmann J, Francis JH, Brodie SE, Muca E, Abramson DH. Is intravitreal topotecan toxic to retinal function? *Br J Ophthalmol*. 2021 Jul;105(7):1016-1018. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-316588. Epub 2020 Jul 14. PMID: 32665221; PMCID: PMC9446382.
- [14] Koç İ, Taylan Şekeroğlu H, Kıratlı H, Lotfisađigh S. Management of cataracts secondary to intravitreal chemotherapy injections for retinoblastoma seeding. *Eur J Ophthalmol*. 2022 May;32(3):1766-1771. doi: 10.1177/11206721211023317. Epub 2021 Jun 3. PMID: 34082595.
- [15] Jiang K, Fan X, Hu Y, Yao S, Liu Y, Zhan C, Lu W, Wei G. Topical instillation of cell-penetrating peptide-conjugated melphalan blocks metastases of retinoblastoma. *Biomaterials*. 2022 May;284:121493. doi: 10.1016/j.biomaterials.2022.121493. Epub 2022 Apr 1. PMID: 35395452.
- [16] Abramson DH, Catalanotti F, Brodie SE, Kellick MG, Francis JH. Intravitreal chemotherapy and laser for newly visible subretinal seeds in retinoblastoma. *Ophthalmic Genet*. 2018 Jun;39(3):353-356. doi: 10.1080/13816810.2018.1443343. Epub 2018 Mar 7. PMID: 29513055; PMCID: PMC7432965.
- [17] Rao R, Honavar SG, Sharma V, Reddy VAP. Intravitreal topotecan in the management of refractory and recurrent vitreous seeds in retinoblastoma. *Br J Ophthalmol*. 2018 Apr;102(4):490-495. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-310641. Epub 2017 Aug 26. PMID: 28844050.
- [18] Kıratlı H, Koç İ, Öztürk E, Varan A, Akyüz C. Comparison of intravitreal melphalan with and without topotecan in the management of vitreous disease in retinoblastoma. *Jpn J Ophthalmol*. 2020 Jul;64(4):351-358. doi: 10.1007/s10384-020-00743-2. Epub 2020 May 23. PMID: 32447585.
- [19] Solana-Altabella A, Valero S, Balaguer J, Escobar-Cava P, Barranco H, López E, Ribes-Artero H, Poveda JL. Intravitreal melphalan therapy for vitreous seeds in retinoblastoma: Implementation and outcomes of a new chemotherapy protocol. *J Oncol Pharm Pract*. 2020 Dec;26(8):1829-1835. doi: 10.1177/1078155220904410. Epub 2020 Feb 17. PMID: 32063104.
- [20] Bogan CM, Pierce JM, Doss SD, Tao YK, Chen SC, Boyd KL, Liao A, Hsieh T, Abramson DH, Francis JH, Friedman DL, Richmond A, Daniels AB. Intravitreal melphalan hydrochloride vs propylene glycol-free melphalan for retinoblastoma vitreous seeds: Efficacy, toxicity and stability in rabbits models and patients. *Exp Eye Res*. 2021 Mar;204:108439. doi: 10.1016/j.exer.2021.108439. Epub 2021 Jan 11. PMID: 33444583; PMCID: PMC8117559.
- [21] Abramson DH, Ji X, Francis JH, Catalanotti F, Brodie SE, Habib L. Intravitreal chemotherapy in retinoblastoma: expanded use beyond intravitreal seeds. *Br J Ophthalmol*. 2019 Apr;103(4):488-493. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-312037. Epub 2018 Jun 6. PMID: 29875233; PMCID: PMC8132339.
- [22] Stathopoulos C, Gaillard MC, Moulin A, Puccinelli F, Beck-Popovic M, Munier FL. INTRAVITREAL ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR FOR THE MANAGEMENT OF NEOVASCULARIZATION IN RETINOBLASTOMA AFTER INTRAVENOUS AND/OR INTRAARTERIAL CHEMOTHERAPY: Long-Term Outcomes in a Series of 35 Eyes. *Retina*. 2019 Dec;39(12):2273-2282. doi: 10.1097/IAE.0000000000002339. PMID: 30312257.
- [23] Bornfeld N, Biewald E, Bauer S, Temming P, Lohmann D, Zeschnigk M. The Interdisciplinary Diagnosis and Treatment of Intraocular Tumors. *Dtsch Arztebl Int*. 2018 Feb 16;115(7):106-111. doi: 10.3238/arztebl.2018.0106. PMID: 29510820; PMCID: PMC5842342.

- [24] Camp DA, Dalvin LA, Schwendeman R, Lim LS, Shields CL. Outcomes of neonatal retinoblastoma in pre-chemotherapy and chemotherapy eras. *Indian J Ophthalmol*. 2019 Dec;67(12):1997-2004. doi: 10.4103/ijo.IJO_634_19. PMID: 31755437; PMCID: PMC6896534.
- [25] Xue K, Ren H, Meng F, Zhang R, Qian J. Ocular toxicity of intravitreal melphalan for retinoblastoma in Chinese patients. *BMC Ophthalmol*. 2019 Feb 26;19(1):61. doi: 10.1186/s12886-019-1059-4. PMID: 30808420; PMCID: PMC6390546.
- [26] Rao R, Honavar SG, Mulay K, Reddy VAP. Eye salvage in diffuse anterior retinoblastoma using systemic chemotherapy with periocular and intravitreal topotecan. *J AAPOS*. 2018 Jun;22(3):235-237.e2. doi: 10.1016/j.jaapos.2017.11.013. Epub 2018 Apr 24. PMID: 29698780.
- [27] Yu X, Li X, Xing Y, Lu S, Tanumiharjo S, Ma J. Effectiveness of intravitreal chemotherapy-assisted endoresection in monocular patients with group D retinoblastoma. *BMC Cancer*. 2020 Aug 26;20(1):808. doi: 10.1186/s12885-020-07314-1. PMID: 32847550; PMCID: PMC7448309.
- [28] Chaudhary R, Tiwari T, Sharma R, Goyal S. Retinoblastoma with significant intravitreal haemorrhage: a rare presentation. *BMJ Case Rep*. 2021 Sep 17;14(9):e246288. doi: 10.1136/bcr-2021-246288. PMID: 34535498; PMCID: PMC8451308.
- [29] Kiratli H, Koç İ, Inam O, Varan A, Akyüz C. Retrospective analysis of primarily treated group D retinoblastoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018 Nov;256(11):2225-2231. doi: 10.1007/s00417-018-4051-4. Epub 2018 Jun 30. PMID: 29961117.
- [30] Camp DA, Lally SE, Shields CL. Heterochromia following intravitreal chemotherapy in two cases. *J AAPOS*. 2019 Aug;23(4):241-243. doi: 10.1016/j.jaapos.2019.03.002. Epub 2019 Apr 27. PMID: 31039403.
- [31] Kotlyar B, Shapiro M, Blair M. Exudative Retinal Detachment Following Intravitreal Chemotherapeutic Treatment for Retinoblastoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2019 Apr 1;50(4):248-252. doi: 10.3928/23258160-20190401-09. PMID: 30998248.
- [32] Panthagani J, Montecinos P, López JP, Parulekar M. Cystoid macular edema following intravitreal chemotherapy treatment for retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Sep;67(9):e28348. doi: 10.1002/pbc.28348. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32634267.
- [33] Narala R, Kim JW, Lang P, Le BHA, Hendargo HC, Branco D, Berry JL. Changes in Retinal Thickness on OCT from Intravitreal Melphalan. *Ophthalmol Retina*. 2019 Mar;3(3):288-289. doi: 10.1016/j.oret.2018.09.020. Epub 2018 Oct 5. PMID: 31014710; PMCID: PMC6668990.
- [34] Selzer EB, Welch RJ, Jabbour P, Leahey AM, Shields CL. Management of retinoblastoma in older children (>5 years) using intra-arterial chemotherapy: Comparison of outcomes to prechemotherapy and intravenous chemotherapy eras. *Indian J Ophthalmol*. 2019 Dec;67(12):2005-2011. doi: 10.4103/ijo.IJO_642_19. PMID: 31755439; PMCID: PMC6896522.
- [35] El Hamichi S, Acon D, Kon Graversen V, Gold AS, Berrocal AM, Murray TG. Acute Orbital Compromise after Intra-Arterial Chemotherapy in a Complex Retinoblastoma Associated with 13q Deletion Syndrome. *Pediatr Neurosurg*. 2020;55(5):295-298. doi: 10.1159/000511019. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33176321.
- [36] Bossacoma F, Cuadrado-Vilanova M, Vinent J, Correa MG, Gavrus D, Castillo-Ecija H, Catala-Mora J, Mora J, Schaiquevich P, Chantada GL, Carcaboso AM. Optimizing the storage of chemotherapeutics for ophthalmic oncology: stability of topotecan solution for intravitreal

injection. *Ophthalmic Genet.* 2020 Aug;41(4):397-400. doi: 10.1080/13816810.2020.1776336. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32490703.

[37] Raval V, Bowen RC, Soto H, Singh A. Chemotherapy for Retinoblastoma: Impact of Intravitreal Chemotherapy. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2020 Sep 9;10(2):200-202. doi: 10.1097/APO.0000000000000322. PMID: 32925294.

[38] Cancela MB, Zugbi S, Winter U, Martinez AL, Sampor C, Sgroi M, Francis JH, Garippa R, Abramson DH, Chantada G, Schaiquevich P. A decision process for drug discovery in retinoblastoma. *Invest New Drugs.* 2021 Apr;39(2):426-441. doi: 10.1007/s10637-020-01030-0. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33200242; PMCID: PMC8488950.

[39] Bogan CM, Kaczmarek JV, Pierce JM, Chen SC, Boyd KL, Calcutt MW, Bridges TM, Lindsley CW, Nadelmann JB, Liao A, Hsieh T, Abramson DH, Francis JH, Friedman DL, Richmond A, Daniels AB. Evaluation of intravitreal topotecan dose levels, toxicity and efficacy for retinoblastoma vitreous seeds: a preclinical and clinical study. *Br J Ophthalmol.* 2022 Feb;106(2):288-296. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-318529. Epub 2021 May 10. PMID: 33972235; PMCID: PMC8788260.