



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO

**“Neoplasias neonatales en el Hospital
Infantil de México Federico Gómez,
Experiencia de 67 años.”**

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

Dr. Carlo Egysto Cicero Oneto

DIRECTOR DE TESIS

Dra. Marta Zapata Tarrés.

**Abscrito al Departamento de Oncología
Pediátrica del Hospital Infantil de México
Federico Gómez.**



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO

FEDERICO GÓMEZ

Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F.

Febrero 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Universidad Nacional Autónoma de México.
Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Hospital Infantil de México Federico Gómez

**“NEOPLASIAS NEONATALES EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ. EXPERIENCIA DE 67 AÑOS.”**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ONCOLOGIA PEDIÁTRICA.

AUTOR

Dr. Carlo Egysto Cicero Oneto

ASESOR DE TESIS

DRA. MARTA ZAPATA TARRÉS
Adscrita al Departamento de Oncología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

México D.F. febrero 2011.

Dr. Jaime Nieto Zermeño
Jefe de Enseñanza

Dra. Marta Zapata Tarrés
Adscrita al departamento de Oncología

*A mi esposa y compañera Zaira,
gracias por tu incondicional amor y alegría
con la que llenas mi vida,
A mi padre,
por compartir mis éxitos y ser mi guía en todo momento
A la Dra. Zapata,
Gracias por la idea, la paciencia y todo el apoyo.
Otra mas por ti ma!*

INDICE:

1. TITULO DEL PROYECTO.....	1
2. INTRODUCCIÓN.....	1
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
4. JUSTIFICACIÓN.....	14
5. HIPÓTESIS.....	14
6. OBJETIVO.....	14
7. MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
8. RESULTADOS.....	18
9. DISCUSIÓN.....	28
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30

TITULO DEL PROYECTO:

“Neoplasias neonatales en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, Experiencia de 67 años.”

INTRODUCCIÓN:

1. DEFINICIÓN Y TERMINOLOGÍA

Los tumores que se desarrollan en la edad pediátrica presentan características distintivas que los hacen diferentes a los presentados en edades posteriores de la vida. Los principales aparatos y sistemas relacionados con dichas neoplasias son: el sistema hematopoyético, el sistema nervioso central y simpático, así como en tejidos mesenquimatosos. La sobrevivida a 3 años de los pacientes con las neoplasias mencionadas se ha reportado como superior al 70%, variando de acuerdo al tipo de neoplasia estudiada.^{1,2,3}

Aunque los tumores neonatales son raros, son un gran blanco de atención de los investigadores en el área, ya que se presentan como un enigma respecto a su etiología, diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Cabe mencionar que difieren en incidencia, grado de diferenciación histológica, respuesta terapéutica (aumento de la toxicidad por quimioterapia y mayor número de complicaciones quirúrgicas) y pronóstico, que unido a la inmadurez anatómica y fisiológica propia de la edad del paciente y característica del periodo neonatal, requieren de terapéuticas y métodos diagnósticos especiales^{4,5}.

Dentro del grupo de neoplasias pediátricas, existe un subgrupo que merece mención especial “los tumores neonatales”, conocidos como aquel grupo que se presenta durante las cuatro primeras semanas de vida. En la literatura mundial, se emplean distintos términos que si bien definen subgrupos distintos, son utilizados como sinónimos con frecuencia⁶. A continuación se realiza una descripción de dichos términos:

a) Tumor neonatal o del recién nacido: Tumor que se manifiesta durante las cuatro primeras semanas o primeros 28 días de vida.

b) Tumor congénito: Tumor presente al nacimiento, donde la sintomatología puede presentarse desde el primer mes de vida hasta el año de edad, asumiéndose que el tumor se encuentra desde el nacimiento y la tasa de crecimiento es lo que hace su presentación tardía.

c) Tumor fetal: Tumor que se manifiesta durante el periodo gestacional.

d) Tumor perinatal: Tumor es diagnosticado durante el periodo fetal y/o el neonatal.

e) Tumor del bebé o niño pequeño: Derivado del término en inglés “infant” que hace referencia al tumor que se desarrolla y se diagnostica durante el primer año de vida.

f) Tumor embrionario o embrioma: este término fue utilizado inicialmente y de forma conjunta por Willis⁷ y otros autores^{8,16}, para designar a aquellos tumores histológicamente similares a los tejidos en las fases tempranas del desarrollo de los órganos. Sus principales representantes son: el tumor de Wilms, el retinoblastoma, el hepatoblastoma, el neuroblastoma, entre otros⁷.

2. EPIDEMIOLOGÍA

Las neoplasias en el grupo pediátrico constituyen un 2% del total de las mismas. De éstas, el 17% corresponde a tumores diagnosticados durante la etapa neonatal con una incidencia de 3.74 casos por 100.000 recién nacidos vivos por año. De los 7.000 niños diagnosticados con cáncer en Estados Unidos, un 10% se diagnostica durante el primer año de vida, un 2% durante el primer mes y solo un 1% en el primer día. La prevalencia de neoplasias congénitas es de 1 por cada 12,500 nacimientos⁸. En otros países los resultados son similares.^{9,10,11,12}

Según datos del National Cancer Institute's Surveillance Epidemiology and End Results Program (SEER), la incidencia de cáncer en menores de 12 meses muestra un incremento año tras año desde 1970 hasta de un 15%. La distribución por sexo ha presentado variación, ya que los pacientes del sexo masculino han presentado un aumento de hasta el 30% a expensas de tumores del SNC, retinoblastomas y neuroblastomas, mientras que en mujeres solo han aumentado un 6% en base a tumores de la glándula hepática.

En la siguiente tabla se mencionan los distintos tumores neonatales, junto con su incidencia y mortalidad por cada millón de recién nacidos vivos⁸:

TIPO DE TUMOR	CASOS POR MILLON DE RECIEN NACIDOS
NEUROBLASTOMA	51 A 60
TUMORES SNC	24 A 33
RETINOBLASTOMA	22 A 29
TUMORES HEPÁTICOS	4 A 8
TERATOMAS MALIGNOS	4 A 13
OTROS	Leucemias, tumores renales, sarcomas, tumores de células germinales, linfomas.

El incremento en la incidencia de tumores neonatales observado en éste y otros estudios, se da en base al aumento en el número de tumores sólidos (Teratomas y Neuroblastomas), permaneciendo constante el número de tumores en el SNC así como los casos de leucemia. Posiblemente, este incremento sea debido al uso rutinario durante el embarazo de técnicas de imagen como lo es la ecografía fetal^{8,13,14}. Además en algunos países como el caso de Japón y Canadá se ha estandarizado la toma de catecolaminas para el diagnóstico precoz de los Neuroblastomas¹⁵.

A continuación se menciona el cambio en la distribución de los tipos de cáncer infantil de acuerdo a la edad de los pacientes⁸:

Distribución del cáncer en neonatos, menores de 12 meses y niños mayores (%).

	NEONATOS	< 12 MESES	NIÑOS
Leucemia	13	14	31
T. SNC	3	15	18
Neuroblastoma	54	27	8
Linfoma	0.3	1	14
T. Renales	13	11	6
Sarcomas	11	5	11
T. Hepáticos	0	3	1.3
Teratoma	0	3	0.4
Retinoblastoma	0	13	4
Otros	5.7	5	6.3

3. DIFICULTADES EN EL DIAGNÓSTICO DE BENIGNIDAD Y/O MALIGNIDAD EN LOS TUMORES NEONATALES

Generalmente, los patólogos establecen el diagnóstico de enfermedad maligna basándose en criterios histológicos, los cuales no son totalmente extrapolables en los pacientes pediátricos. Esto sucede especialmente en los que se presentan en los primeros 28 días de vida extrauterina. Normalmente, el desarrollo de los órganos y tejidos muestra un aumento de la actividad mitótica y tiene apariencia de estructuras inmaduras que podrían confundirse con neoplasias malignas. Además, durante el periodo neonatal las características histológicas de un tumor no son siempre indicativas del comportamiento biológico del mismo así como de su evolución. Además, la localización juega un papel preponderante en la morbimortalidad del paciente, ya que existen tumores que a pesar de no ser malignos histológicamente ocasionan la muerte debido al lugar donde se alojan así como las estructuras adyacentes afectadas⁵. Además, cabe señalar que existen un sin número de patologías que pueden simular un cuadro tumoral siendo las mismas de características benignas. Algunas de ellas se señalan en el siguiente cuadro de acuerdo al aparato o sistema el cual afectan⁵:

ORGANO AFECTADO	% DE PRESENTACIÓN	PATOLOGÍAS
Gastrointestinal	15%	Atresia intestinal, ano imperforado, obstrucciones meconiales (fibrosis quística), linfangioma, estenosis pilórica, teratoma gástrico, etc.
Hígado y vías Biliares	5%	Hemangioma, hamartoma mesenquimal, enfermedad poliquística, quiste colédoco, hematoma subcapsular, etc
Genitourinario	55%	hidronefrosis, hidroureter, quiste uraco, divertículo uraco, riñón multiquístico, poliquistosis renal, trombosis venosa renal, hidrocolpos, quiste ovárico, torsión ovario, etc.
Adrenal	5%	Hematoma, quistes, hiperplasia, etc.
Otros	5%	Teratoma sacrocoxígeo o retroperitoneal, mielomeningocele anterior, hematoma esplénico, quiste esplénico, etc.

De la misma forma, neoplasias malignas, pueden tener un comportamiento benigno, como es el caso del Neuroblastoma en su etapa 4S, incluso presentando involución espontánea. Por lo anterior, se requiere de un patólogo con extensa experiencia en tumores neonatales, así como de las herramientas más finas de diagnóstico para el correcto manejo de los pacientes portadores de éstas.

4. ETIOPATOGENIA DE LOS TUMORES NEONATALES

La etiopatogenia de los tumores neonatales difiere a la reportada en otras etapas de la vida ^{2, 3, 6, 16, 17}. En la población general, las neoplasias aparecen durante la segunda mitad de la vida, ya que se requiere de largos periodos de exposición y latencia ante agentes cancerígenos (físicos, químicos o biológicos) para producir mutaciones en los genes supresores de tumor así como en los protooncogenes. A diferencia de los adultos, en la edad pediátrica existe una mayor susceptibilidad a éstos agentes la cual es condicionada por:

- A) **Una mayor división celular:** con un menor tiempo de reparación del DNA y una mayor proliferación clonal,
- B) **Una menor actividad reparadora mutacional,**
- C) **Una inmadurez fisiológica en los mecanismos hormonales, de detoxificación e inmunovigilancia.**
- D) **Una mayor predisposición a los agentes cancerígenos en la inducción de anomalías en el desarrollo.**

Como se mencionó en párrafos anteriores, los tumores neonatales se componen de tejido embrionario que se mantiene sin cambio a través del tiempo, lo que hace pensar que su génesis puede deberse a un fallo en el mecanismo de maduración durante las primeras etapas de la vida. Estos hallazgos permitieron que en 1962 Willis⁷, sugiriera la hipótesis de que “los tumores embrionarios, tanto los diagnosticados durante la época neonatal como en épocas posteriores, no surgen de lesiones adquiridas a partir de un tejido previamente normal o anormal, sino que se originan en algún estadio durante la organogénesis”⁶. Los principales mecanismos de oncogénesis descritas en los tumores neonatales, se pueden dividir en tres grandes momentos durante la vida:

A) Preconcepcional: es aquella en la que factores ambientales (radiaciones ionizantes, no ionizantes, agentes infecciosos, fármacos y drogas, tabaco, alcohol, dieta y ocupaciones parentales)¹⁶ pueden actuar sobre las células germinales de los progenitores alterando las mismas^{18, 19}. Éstos agentes afectan todas las células del organismo, incluidas las germinales (óvulos y espermatozoides), produciendo alteraciones genéticas previas a la concepción, las cuales favorecen la aparición de neoplasias en sus descendientes en un periodo variable de tiempo, desde el periodo neonatal hasta la edad adulta.

En el hombre, la espermatogénesis comienza en la pubertad y finaliza a edad avanzada, existiendo un largo periodo de exposición a los diferentes agentes cancerígenos. Por otro lado, en las mujeres los óvulos se forman durante su gestación, por lo que se detiene la creación de nuevas células germinales una vez que han nacido, lo que condiciona un corto periodo en el que puedan actuar los agentes cancerígenos. Por ello cuando los estudios epidemiológicos intentan relacionar las diferentes exposiciones ambientales y más concretamente las relacionadas a ocupaciones parentales con los tumores pediátricos, es en los padres y no en las madres donde se obtienen resultados positivos²⁰.

Un tipo especial de oncogénesis preconcepcional es la **transgeneracional** que da origen a los cánceres hereditarios o familiares, donde la mutación se hereda con carácter dominante o recesivo^{21, 22} incrementando de manera significativa la aparición de neoplasias de manera precoz, con mayor frecuencia de lesiones en el mismo órgano, afección bilateral en órganos pares y la presencia simultánea de múltiples cánceres primarios. A su vez, la oncogénesis preconcepcional se puede dividir de acuerdo al momento en que afecta a las células en tres grandes grupos:

1) La transplacentaria: son las alteraciones que se dan durante el tiempo que dura la gestación²¹ e implica necesariamente el paso de sustancias mutagénicas a través de la barrera placentaria hacia el feto generándose una neoplasia posterior a un periodo variable de tiempo (incluso hasta la edad adulta). Existen tres aspectos importantes a tomarse en cuenta durante ésta fase:

- A) Determinados agentes tóxicos, mutagénicos y cancerígenos transplacentarios originan efectos diferentes según la fase de la gestación en la cual actúen, produciendo abortos en las primeras semanas, malformaciones entre la segunda y octava semanas, así como tumores entre las semanas 6 y 40¹⁸.
- B) Por mecanismos aún no conocidos, las células fetales durante las primeras fases de la embriogénesis presentan una resistencia antitumoral innata.
- C) El periodo entre las semanas 6 y 8 de vida fetal abarca desde el final de la organogénesis y se extiende durante toda la histogénesis, explicando así, los casos coexistentes de malformaciones congénitas y tumores.

2) La transmisión materno-fetal de células tumorales: En éste caso, no se da una transmisión madre-hijo de las mutaciones como tal. En la gran mayoría de los casos la placenta actúa como una barrera que previene el paso de metástasis de células tumorales de la madre al feto y viceversa. Excepcionalmente se han descrito metástasis materno-fetales en: melanomas, coriocarcinomas, linfomas, carcinomas broncogénicos y epitelomas mamarios²³.

3) La de presentación postnatal: Los primeros meses del periodo neonatal serían un intervalo extremadamente corto de tiempo para que un niño sin tumor al nacimiento lo desarrollara, debido a que el periodo de latencia y exposición son muy cortos. Por lo anterior, se podría afirmar que en el periodo neonatal no existe oncogénesis postnatal.

Otra característica muy peculiar de los tumores neonatales es el término utilizado por primera vez por Bolande²⁴ en 1985, conocido como "periodo de gracia oncológico neonatal". El mismo se refiere a que la mayoría de los tipos histológicos en los tumores neonatales presentan un mejor comportamiento biológico que en épocas posteriores de la vida, por lo que la edad "per se" es un factor pronóstico importante e independiente al tipo tumoral, patrón histológico y extensión del mismo. Esto es debido a dos fenómenos diferentes que condicionan una desaparición parcial o completa del tumor, los cuales se mencionan brevemente a continuación:

a) **La regresión espontánea** en sentido estricto, cuando corresponde a la desaparición total de las células tumorales o

b) **La citodiferenciación**, cuando ocurre una maduración o diferenciación de células tumorales malignas o benignas.

Dentro de los tumores malignos en los que la edad al diagnóstico condiciona un pronóstico muy favorable se encuentran³:

- neuroblastoma	- tumor de Wilms
- nefroma mesoblástico	- retinoblastoma
- leucemia asociada a trisomía 21	- sarcoma de partes blandas
- tumor de células germinales.	

Contrariamente a lo descrito previamente, algunas neoplasias que se desarrollan durante el periodo neonatal pueden presentar un peor pronóstico en épocas tempranas de la vida. Entre ellas podemos citar a las leucemias agudas no asociadas a trisomía 21, el tumor neuroectodermico primitivo, el meduloblastoma y el tumor rabdoide, entre otros.

5. FACTORES ETIOPATOGÉNICOS

Las neoplasias se originan por la combinación variable de dos tipos de determinantes, el genético y el ambiental. Los factores ambientales son los responsables del 98% de todos los cánceres. Los agentes cancerígenos se clasifican en: químicos, físicos y biológicos. Para el efecto de los mismos, se requiere de largos periodos de latencia (desde un par de años hasta décadas) para desarrollar las neoplasias, influyendo en esta variabilidad al menos dos factores:

- 1) La mayor o menor susceptibilidad genética para desarrollar el cáncer; y
- 2) Se necesitan como mínimo de 5-6 mutaciones de los protooncogenes y genes supresores tumorales para la transformación maligna de una célula¹⁶.

La mayoría de los cánceres pediátricos se desarrollan tras breves periodos de tiempo siendo hasta un 40% los que se presentan durante los primeros cuatro años de vida. La mayoría de autores asocian a los factores genéticos con la génesis del 4-10% de los tumores infantiles, siendo los casos restantes responsabilidad de los agentes ambientales, explicándose el corto periodo de latencia por sus acciones durante el embarazo y previo a éste sobre tejidos celulares morfológica y funcionalmente inmaduros¹⁶.

Basado en un comportamiento de las neoplasias neonatales, en 1965, Bradford Hill describió y publicó nueve criterios que demuestran que la asociación entre dos variables es de tipo causa-efecto²⁵. Las mismas son:

- A) Fuerza de la asociación,
- B) Consistencia,
- C) Temporalidad,
- D) Relación dosis-respuesta,
- E) Plausibilidad biológica,
- F) Especificidad,
- G) Coherencia,
- H) Comprobación experimental y
- I) Analogía.

En la población adulta, las enfermedades neoplásicas tienen una gran prevalencia, lo que ayuda a demostrar los criterios de causalidad entre diferentes agentes cancerígenos y las diversas neoplasias. Por lo expuesto previamente, los estudios epidemiológicos se han encontrado con muchas dificultades para demostrar la relación causa-efecto entre estos agentes y los cánceres pediátricos. Dichas dificultades se enumeran a continuación:

- 1.- Baja prevalencia del cáncer en la edad pediátrica
- 2.- Etiología multifactorial.
- 3.- Largos e indefinidos periodos de latencia.
- 4.- Heterogeneidad de los tumores pediátricos.
- 5.- Numerosos factores de confusión (profesiones parentales, antecedentes familiares, contaminación atmosférica, dieta, radiaciones ionizantes, infecciones víricas, uso de fármacos prenatales, pesticidas, estado socio-económico, etc).
- 6.- Limitaciones en la cuantificación de la intensidad de un determinado agente cancerígeno.
- 7.- Razones éticas para diseñar estudios prospectivos.

FACTORES GENÉTICOS ASOCIADOS A CÁNCERES PEDIÁTRICOS¹⁶

Los síndromes genéticos son la causa del 1-2% de todos los cánceres, siendo mayor su frecuencia en la edad pediátrica (4-15%). Además, son causa de diversas neoplasias mas adelante en la vida, entre los pacientes supervivientes. Estrictamente se denominan cánceres hereditarios o genéticos a los que se desarrollan en pacientes portadores de mutaciones específicas de las células germinales y que, por lo tanto, están presentes en todas las restantes células somáticas. Dichas patologías se pueden dividir de acuerdo a su forma de herencia en:

Recesivos: (ataxia telangiectasia, anemia de Fanconi, xeroderma pigmentosum, síndrome de Bloom),

Dominantes: (síndrome de Li- Fraumeni, retinoblastoma familiar, neurofibromatosis, tumor de Wilms familiar, neuroblastoma familiar, síndrome de neoplasia múltiple endocrina, esclerosis tuberosa, síndrome de von Hippel-Lindau, etc.)

Cromosómicos no hereditarios: (síndromede Down y alteraciones de los cromosomas sexuales)

FACTORES AMBIENTALES ASOCIADOS A CÁNCERES PEDIÁTRICOS¹⁶

Son varios los factores ambientales que se han intentado asociar a los cánceres en la edad pediátrica, siendo controversiales los resultados de los estudios realizados. Entre los mas estudiados se encuentran:

A) RADIACIÓN IONIZANTE:

Su acción sobre el DNA causa mutaciones en los protooncogenes y genes supresores de tumor¹⁶. A nivel de exposición preconcepcional la

radiación ionizante no se considera un factor condicionante de una neoplasia²⁶, aunque sí se encuentra un mayor riesgo de desarrollo de neoplasias en la descendencia. (leucemias agudas, tumor de Wilms, retinoblastoma, sarcomas y tumores del SNC)²⁷. A nivel de exposición transplacentaria la radiación ionizante sí se considera un agente cancerígeno.

B) RADIACIÓN NO IONIZANTE.

Existe un incremento de leucemias agudas, linfomas y tumores de SNC en niños expuestos a radiaciones electromagnéticas de baja frecuencia, principalmente en relación a instalaciones eléctricas y líneas de transmisión^{2, 3}, aunque en otros no se encuentra esta evidencia. A nivel de exposición transplacentaria, los estudios existentes hacen referencia a la exposición ocupacional materna, encontrando un incremento en el riesgo para leucemia incluidas los casos de leucemias neonatales.^{28, 29}

C) INFECCIONES.

Existen datos que apoyan la asociación entre hijos expuestos in-útero a infecciones maternas y el riesgo de leucemia aguda infantil. Entre los agentes implicados se mencionan: el virus de la influenza, herpesvirus (varicela-zóster, citomegalovirus), rubéola, herpes simple y papilomavirus, éstos últimos asociados con un mayor riesgo de desarrollar tumor de Wilms en los hijos¹⁶.

D) FÁRMACOS.

Múltiples medicamentos utilizados durante la gestación se han intentado relacionar con el desarrollo de tumores en la descendencia, desde el periodo neonatal al adulto. El único documentado con una relación directa entre el fármaco y la neoplasia es el dietilestilbestrol²⁶, mostrando los restantes una evidencia menor.¹⁷

E) DIETA.

Algunos estudios epidemiológicos sugieren que la dieta durante el embarazo puede modificar el riesgo de cáncer pediátrico, incrementándolo (consumo elevado de grasas animales, carne cruda, ahumados, asados a la brasa, alcohol y escaso o nulo aporte de vegetales), o reduciéndolo (ingesta alta de cereales, legumbres, verduras, frutas, vitaminas A, C, E, ácido fólico así como suplementos antioxidantes). No obstante, se desconoce en qué proporción de cánceres pediátricos intervienen dichos factores dietéticos. Se sugiere en algunos estudios que la dieta materna durante el embarazo que incluye lo previamente mencionado puede aumentar el riesgo de desarrollar tumores del SNC (Astrocitomas) y leucemias¹⁶.

F) TABACO.

El consumo de tabaco por los padres se asocia a un mayor riesgo de cáncer pediátrico en general y de leucemias agudas, tumores del SNC, linfomas no-Hodgkin, neuroblastomas, sarcomas de partes blandas, tumor de Wilms y sarcoma de Ewing³⁰. En un meta-análisis de 11 estudios realizados con respecto al tema, se ha evidenciado un RR de 1.11 (IC 95% de 1.00-1.23), entre el tabaquismo materno durante el embarazo y el riesgo de padecer algún

tipo de cáncer en los hijos durante la edad pediátrica. El tabaquismo paterno también se ha asociado con cáncer pediátrico en otro estudio con un RR de 1.5 (IC 95% de 1.0-2.3)³¹.

G) ALCOHOL

Se ha encontrado una relación entre el consumo materno de alcohol durante la gestación y el desarrollo de leucemias, principalmente de tipo mielóide durante la infancia, [OR 2.64 (IC 95% 1.36- 5.06)] pero no con el consumo paterno³². Dicho hallazgo no se ha podido generalizar para otros tumores infantiles.

EXPOSICIÓN OCUPACIONAL PARENTAL

La gran mayoría de los estudios publicados al momento estudia el trabajo del padre y solamente la mitad de los mismos su contraparte materna. En cuanto a la exposición parental durante el trabajo, la evidencia más consistente se da con la leucemia infantil y la exposición paterna a los pesticidas,³³ solventes, pinturas y empleos relacionados con los vehículos de motor. La exposición de los niños de forma postnatal a los solventes se realiza mediante el aire exhalado de sus padres o impregnado en sus ropas. Igualmente, dichos empleos se han asociado con un mayor número de tumores a nivel de SNC^{33, 34, 35}. Además se han visto los mismos en hijos de padres que se encuentran en contacto con campos electromagnéticos (electricistas, reparadores eléctricos, industria electrónica y sus derivados) así como solventes, humos de soldadura, resinas fenólicas, bifenilos policlorinados y metales (berilio, níquel, cinc, platino). Por otra parte, el benceno por si solo, es considerado un factor de riesgo de leucemia en adultos.

Solo dos trabajos al momento han relacionado la exposición materna con la presencia de neoplasias. La relación se ha dado con la exposición a aminas aromáticas, ocupaciones en la educación, salud y bienestar, departamentos de salud y dentistas.

Entre las principales ocupaciones asociadas con riesgo de cáncer en la descendencia se encuentran¹⁶:

- 1.- Empleados de gasolineras y estaciones de gas.
- 2.- Mecánicos
- 3.- Mineros y metalúrgicos.
- 4.- Pintores y solventes (metilcetonas, benceno)
- 5.- Soldadores y tintoreros.
- 6.- Trabajadores en extracción y refinería de petróleo, carbones, brea y alquitrán.
- 7.- Electricistas e instaladores de líneas de alta tensión.
- 8.- Granjeros y campesinos (expuestos a pesticidas)
- 9.- Químicos y sanitarios.

6.- MECANISMOS GENERALES DE ONCOGÉNESIS

La oncogénesis, se define como la transformación de una célula normal en neoplásica. El conocimiento de la misma, especialmente a nivel molecular, aún es incompleto. Para su estudio, es conveniente separar el proceso en dos fases:

A) FASE GENÉTICO-MOLECULAR

Las células del organismo nacen, crecen, se diferencian y se intercomunican con las restantes de una forma coordinada, todo ello dirigido por la expresión programada de diferentes genes. Estos genes, presentes en todas las células, se denominan protooncogenes. La transformación maligna se desarrolla como consecuencia de la expresión de los oncogenes, que pueden tener un doble origen³⁶:

- a) **Endógeno**: por la mutación de los protooncogenes, secundaria a la acción de agentes carcinógenos, químicos y físicos o,
- b) **Exógeno**: por la integración del material genético vírico en el genoma celular.

Aunque todos los protooncogenes son potencialmente oncogenes, sólo alrededor del 60% de ellos se han identificado en las diversas neoplasias humanas. Los protooncogenes, a través del RNA mensajero, dan lugar a la síntesis, en los ribosomas, de polipéptidos que intervienen en los mecanismos de división y diferenciación celular. Los oncogenes producen las mismas sustancias e intervienen en las mismas funciones, pero de forma aberrante, ocasionando diferentes efectos entre los que destacan: alteraciones en el crecimiento y diferenciación de la propia célula maligna, aparición de proteínas alteradas en la membrana celular, liberación al torrente circulatorio de sustancias anómalas, que son utilizadas como marcadores tumorales, fomentando la angiogénesis y la siembra a distancia entre otras.

Igualmente, en las células existen genes que actúan como reguladores negativos del crecimiento celular denominándose genes supresores de tumor, anti oncogenes u oncogenes recesivos. Su pérdida o inactivación deja libre a la célula de las señales negativas sobre el crecimiento, favoreciendo la transformación maligna.

Los oncogenes son considerados dominantes ya que pueden transformar a la célula a pesar de la expresión simultánea del otro alelo normal. El gen supresor tumoral es considerado recesivo, ya que la pérdida o inactivación de un alelo no conduce, al menos teóricamente, a ningún cambio en la función celular. El otro alelo produce el efecto fisiológico que regula negativamente el crecimiento celular.

En 1971, Knudson³⁷ propuso la hipótesis del doble golpe (double knockout) para explicar los casos de retinoblastoma hereditario o adquirido, haciéndola extensible a los restantes tumores. Esta hipótesis considera que el

cáncer está originado por dos mutaciones sucesivas, ocurriendo la primera en las células germinales en los casos hereditarios, mientras que en los adquiridos las dos mutaciones se producen postnatalmente, afectando a las células somáticas. Esta hipótesis es válida en los cánceres con implicación de los genes supresores de tumor, ya que para su anulación es necesaria la doble mutación que afecta a los dos alelos

B) FASE INMUNOLÓGICA

Es aquella en la que el sistema de vigilancia inmunológica reconocerá el fenómeno maligno e intentará contrarrestarlo³⁸. El sistema inmune, de la misma forma que detecta antígenos exógenos (bacterias, virus, etc.), es capaz de identificar y destruir las células neoplásicas recién formadas. Así pues, si el primer paso en la defensa anticancerígena del organismo lo constituyen los genes supresores de tumor, la respuesta inmune constituye la segunda barrera de defensa.

Los antígenos tumorales, fundamentalmente los específicos, inducen dos tipos de respuesta inmune, la humoral y la celular, siendo esta última la clave en la destrucción final de las células neoplásicas, especialmente a través de los linfocitos T citotóxicos.

Los antígenos tumorales presentados en la membrana de la célula neoplásica son captados por las células presentadoras de antígenos del sistema fagocítico (macrófagos, células dendríticas, histiocitos, monocitos, etc.) y fragmentados a péptidos simples que son ligados a las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad y colocados en la superficie de sus membranas celulares. Los linfocitos T poseen receptores que reconocen a los péptidos y tras su unión se activan y movilizan a la población de linfocitos T citotóxicos, CD8+, o NK (natural killer). Además, la población de linfocitos T cooperadores (helper), CD4+, liberan citocinas que estimulan a los linfocitos B, los cuales sintetizan los anticuerpos específicos antitumorales. Hay una subpoblación de linfocitos B que posee receptores antigénicos en su membrana y son capaces de reconocer antígenos tumorales directamente sin necesidad de ser presentados por el sistema fagocítico mononuclear.

7.- TRATAMIENTO DE LOS TUMORES NEONATALES

La fisiología propia del neonato, ocasiona que el tratamiento multidisciplinario necesario en las enfermedades neoplásicas, sea modificado sustancialmente en éste grupo de edad, para evitar toxicidad y secuelas. El tratamiento más utilizado es la cirugía³⁹, lo que requiere de una preparación y estabilización preoperatoria así como avanzados cuidados postoperatorios. Le sigue en frecuencia, la quimioterapia⁴⁰ la cual requiere de modificar la dosis y las vías de administración de los diversos fármacos quimioterápicos. La absorción, biotransformación y excreción de éstos fármacos, son diferentes a las de otras edades. Como ejemplo tenemos que la disminución del pH gástrico prolonga el vaciado gástrico, y los constantes cambios en las

resistencias vasculares mesentéricas y periféricas hacen variable el flujo sanguíneo, modificando la absorción y distribución de los fármacos, ya sea por vía oral o intravenosa; la inmadurez hepática y renal altera la tasa de eliminación de los diversos agentes quimioterápicos (metrotexate, cisplatino y ciclofosfamida; vincristina y actinomicina D respectivamente); y las proteínas plasmáticas, especialmente la albúmina, que normalmente transportan y modulan la toxicidad de la quimioterapia (metrotexate, 6-mercaptopurina, prednisona etc.), suelen estar saturadas por la mayor afinidad y exceso de bilirrubina y ácidos grasos libres, alterándose la distribución y aumentando la toxicidad. El relativo aumento del volumen extracelular y los excesos de grasa en el recién nacido producen un aumento de la biodisponibilidad de muchos agentes quimioterápicos. Para mantener la efectividad y minimizar la toxicidad, algunos autores y centros médicos especializados utilizan la mitad de la dosis habitualmente recomendadas en pediatría y la calculan en vez de por superficie corporal, por kilogramo de peso.

La radioterapia³⁹ normalmente se omite, ya que lesiona gravemente los tejidos sanos, ocasionando graves problemas a corto plazo, así como secuelas por deformidad, sin olvidar el mayor poder oncogénico de la misma.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Se desconocen la frecuencia, características, tratamiento y evolución de los pacientes con tumores sólidos que inician sus síntomas en el primer mes de vida en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

JUSTIFICACION.

La incidencia de los tumores neonatales es imprecisa y difícil de estimar debido a las múltiples definiciones operacionales empleadas en el estudio de éstos. Existen características culturales, socioeconómicas y ambientales que condicionan presentaciones distintas de las neoplasias neonatales México.

Los neonatos presentan más complicaciones quirúrgicas y toxicidad por la quimioterapia a pesar de tener neoplasias con un mejor pronóstico a otras edades. Los signos y síntomas de las neoplasias malignas en el periodo neonatal son inespecíficos. Este estudio nos permitirá identificar signos y síntomas de alarma para un diagnóstico más temprano. Se requiere de un estudio donde la población solamente cuente con tumores malignos. También, el conocer las causas de muerte nos permitirá comparar los resultados con los de otros centros.

HIPÓTESIS.

El conjunto de pacientes estudiados y tratados en el Hospital Infantil de México presenta una frecuencia y evolución similar a la descrita en otros centros pediátricos de tercer nivel.

OBJETIVOS.

● General:

- Describir la frecuencia, características clínicas, tratamiento brindado y evolución de los pacientes con neoplasias malignas que presenten síntomas desde los primeros 28 días de vida y diagnosticados antes de los 6 meses.

● Específicos:

- Determinar la frecuencia de los tumores neonatales.
- Comparar las características clínicas, terapéuticas y evolución de las neoplasias en nuestra población con los descritos en otras instituciones por medio de una revisión bibliográfica.
- Determinar la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad así como las causas de muerte.

MATERIALES Y MÉTODOS.

- Tipo de estudio: Descriptivo, transversal, comparativo, retrospectivo, retrolectivo.
- Población Objetivo: Pacientes menores de seis meses de edad, cuya sintomatología se inició en los primeros 28 días de vida con tumores sólidos malignos diagnosticados por estudios histopatológicos.
- Población Elegible: Pacientes manejados por el Departamento de Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido desde 1943 a enero de 2010.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

Criterios de Inclusión: La población descrita previamente, incluyéndose aquellos referidos desde otros centros sin diagnóstico de referencia.

Criterios de Exclusión:

- Tumores benignos
- Sin reporte histopatológico.
- Expedientes que no cuente con la información necesaria para el estudio.

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES:

Las variables analizadas se definen operacionalmente a continuación:

Tumor neonatal: Neoplasia que se manifiesta los primeros 28 días de vida.

Edad al diagnóstico: Tiempo de existencia desde el nacimiento hasta la fecha del reporte histopatológico. Numérica continua.

Género: Condición que distingue al ser humano masculino del femenino. Cualitativa nominal dicotómica (masculino/femenino)

Peso al nacer: Cantidad de gramos que da la báscula al colocar a una persona al momento de nacer. Cuantitativa, numérica continua.

Edad Gestacional: Tiempo de duración de un embarazo expresado en semanas hasta el momento del nacimiento. Cuantitativa, numérica discreta

Diagnóstico Oncológico: Determinación de una enfermedad oncológica mediante el examen histopatológico de la lesión reseca. Cualitativa, nominal.

Tiempo de evolución: El tiempo señalado desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico histopatológico. Cuantitativa, continua

Síndromes o malformaciones asociadas: Conjunto de signos y síntomas que acompañan a una enfermedad dada. Cualitativas, dicotómicas (si/no)

Tipos de Tratamiento: Métodos de tratar o curar una enfermedad. Cualitativas, nominales (cirugía, quimioterapia, radioterapia)

Sobrevida global: Tiempo en el cual el paciente se encuentra con vida sin importar el estado de su enfermedad. Cuantitativa, continua

Sobrevida libre de evento: Tiempo en el cual el paciente se encuentra vivo y sin enfermedad neoplásica (recaída) o muerte. Cualitativa, continua

Edad materna: Cantidad en años de vida de la madre del paciente. Cuantitativa discreta

Edad paterna: Cantidad en años de vida del padre del paciente. Cuantitativa discreta

Complicaciones durante el embarazo: Serie de eventos descritos durante el embarazo que requieren de asistencia médica. Cualitativa, nominal, dicotómica (si/no)

Muertes fetales: Muerte del feto que pese al menos 500 g o que tenga más de 20 semanas de gestación. Cuantitativa discreta

Consultas de control prenatal: Numero de visitas al médico para revisión durante el tiempo que dura el embarazo. Cuantitativa discreta

Ultrasonidos prenatales: Estudio de imagen realizado como control durante el tiempo que dura el embarazo. Cuantitativa discreta

Uso de fármacos o drogas durante el embarazo: Cualquier sustancia o medicamento, lícita o ilícita, prescrita o no por un médico que se utiliza durante el tiempo que dura el embarazo. Cualitativa dicotómica (si/no)

Estatus de la enfermedad: Estado actual de la enfermedad en estudio. Cualitativa nominal (vivo con enfermedad, vivo sin enfermedad, muerto)

Secuelas: Lesión o enfermedad consecutivo o que se deriva de otras enfermedades. Cualitativa, dicotómica (si/no)

Motivo inicial de consulta: Causa que llevó al paciente a requerir asistencia médica. Cualitativa nominal. (fiebre, dificultad respiratoria, hematuria, hepatoesplenomegalia, hipertensión intracraneal, aumento de volumen, citopenias, entre otras).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

- Se revisarán las historias clínicas de los neonatos diagnosticados con tumores sólidos malignos recogiendo los datos estipulados en las variables.
- Revisión bibliográfica de los últimos 25 años utilizando un perfil de búsqueda en Medline y Pubmed con la combinación de “neonatal, congénita”, “tumors, cancer, neoplasms”, “tumores neonatales”, “neoplasias neonatales”, “cáncer neonatal”.

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Estudiamos toda la población neonatal que cumplía los criterios anteriormente expuestos. Se consideró un estudio descriptivo.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA.

La captación de sujetos se hizo a partir de la información obtenida del Servicio de Documentación y Archivo de historias clínicas del Hospital Infantil de México Federico Gómez, realizando una búsqueda en los archivos del servicio de Patología con respecto a la edad y el diagnóstico de tumor y/o de sus diferentes tipos específicos, y recogiendo aquellos pacientes que cumplían los criterios anteriormente expuestos.

DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- Historias clínicas incompletas.
- Se refieren diagnósticos histopatológicos no tan detallados o precisos como los que existen en la actualidad gracias a estudios de inmunohistoquímica y biología molecular.
- Algunos de los tumores de aparición en el periodo neonatal no se manifiestan clínicamente hasta pasados los seis meses de vida y por ello no quedarían registrados en nuestro estudio.
- Al ser una serie de casos, el estudio será exclusivamente descriptivo, por lo que se podrán generar hipótesis, mas al no contar con un grupo control, no será posible evaluarlas.

RESULTADOS

Se revisaron 122 expedientes de pacientes con tumores neonatales registrados en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" comprendidos en el periodo de 1945 a julio de 2010.

Del total de expedientes revisados, se excluyeron 49. Treinta y siete fueron eliminados por ser neoplasias benignas confirmadas y 12 por ser patologías ajenas al cáncer mal registradas. Por lo anterior, el total de casos confirmados de tumores malignos neonatales fue de 73 casos. Los mismos se presentan a continuación de acuerdo a su distribución:

DISTRIBUCIÓN DE LOS TUMORES SÓLIDOS NEONATALES

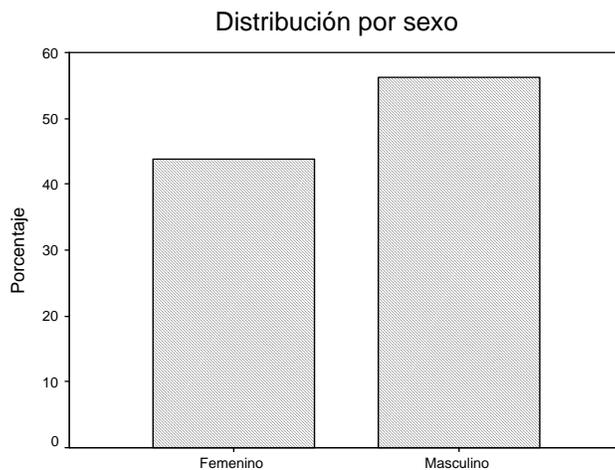
	Frecuencia	Porcentaje
Diagnóstico confirmado de neoplasia maligna	73	59,84
Diagnóstico confirmado de neoplasia no maligna	37	30,33
Diagnóstico no confirmado de cáncer	12	9,84
Total	122	100

Con respecto a la distribución de los tumores sólidos malignos neonatales, se encontró que el 23.3% corresponde a Neuroblastomas, siendo el que se presenta con mayor frecuencia; seguido por la Histiocitosis de células de Langerhans con 15.1%, y el Teratoma inmaduro con 13.7%. El resto de los tumores encontrados se enlistan igualmente a continuación:

**DISTRIBUCION DE LOS TUMORES SOLIDOS MALIGNOS
NEONATALES**

	Frecuencia	%
Neuroblastoma	17	23.3
Teratoma inmaduro	10	13.7
Tumor hepático	1	1.4
Tumor mesenquimatoso	1	1.4
Tumor neuroectodérmico primitivo SNC	2	2.7
Meningioma anaplásico	1	1.4
Histiocitosis de células de Langerhans	11	15.1
Rabdomiosarcoma	8	11.0
Hepatoblastoma	4	5.5
Retinoblastoma	8	11.0
Ependimoma	1	1.4
Astrocitoma	1	1.4
Tumor de Wilms	2	2.7
Tumor teratoide rabdoide atípico	2	2.7
Sarcoma granulocítico	1	1.4
Meduloblastoma	1	1.4
Carcinoma de plexos coroideos	1	1.4
Tumor de senos endodérmicos	1	1.4
Total	73	100.0

Del grupo estudiado se encontró que el 43.8% (32 casos) corresponde al sexo femenino y el 56.2% (41 casos) al sexo masculino.



En cuanto a la presencia de síndromes genéticos se encontró que el 67.1% de los casos con diagnóstico confirmado de cáncer no presentaba algún síndrome. El 1.4% presenta vejiga denervada, otro 1.4% corresponde a síndrome de Down; y el resto, 30.1% no se especificaba.

PRESENCIA DE SÍNDROMES GENÉTICOS

	Frecuencia	%
Ninguno	49	67.1
Vejiga denervada	1	1.4
Síndrome de Down	1	1.4
Total	51	69.9
No especificado	22	30.1
Total	73	100.0

El siguiente cuadro resume las distintas malformaciones congénitas asociadas encontradas. El 82.2% de los casos no presentaba alguna. La mas común con un 2.8% corresponde a ureterocele bilateral.

MALFORMACIONES CONGÉNITAS ASOCIADAS EN LOS NEONATOS CON TUMORES SÓLIDOS MALIGNOS

	Frecuencia	%
No especificado	22	30,14
CIA	1	1,37
Encefalopatía, hipoxia isquémica	1	1,37
Labio/paladar hendido	1	1,37
Masa en Muslo izquierdo	1	1,37
masa hipoecoica en riñon derecho	1	1,37
Ninguna	38	52,05
Parálisis facial	1	1,37
Pb hidrocefalia	1	1,37
Sacroccigea	1	1,37
Sacroccigea y glutea	1	1,37
Situs Solitus	1	1,37
Situs solitus, comunicación interauricular	1	1,37
Ureterocele bilateral	2	2,74
Total	73	100

Con respecto del peso al nacer de los pacientes estudiados, el promedio fue 3,050 g, registrándose como mínimo 1,600 y máximo 4,100.

PESO AL NACER DE LOS PACIENTES CON TUMORES SOLIDOS MALIGNOS

	N	Mínimo	Máximo	Promedio	Desviación estándar
Peso al nacer (en gramos)	52	1600	4100	3050.67	599.95
	52				

La edad gestacional fue en promedio de 36.8 semanas, registrándose como mínimo 32 y máximo 42.

EDAD GESTACIONAL DE LOS PACIENTES CON TUMORES SOLIDOS MALIGNOS

	N	Mínimo	Máximo	Promedio	Desviación estándar
Edad gestacional (en semanas)	52	32	42	36.81	1.69

Analizándose el tipo de tratamiento empleado, el 31.5% correspondió a manejo quirúrgico, 15.1% recibió quimioterapia, otro 15.1% cirugía y quimioterapia, 2.7% quimioterapia y radioterapia. El 2.7% recibió una combinación de quimioterapia, radioterapia y cirugía; el porcentaje restante, 32.9% no se especificaba el tipo de tratamiento.

TIPO DE TRATAMIENTO DE LOS TUMORES SOLIDOS MALIGNOS NEONATALES

	Frecuencia	%
Intervención quirúrgica	23	31.5
Quimioterapia	11	15.1
Quimioterapia y radioterapia	2	2.7
Quimioterapia e intervención quirúrgica	11	15.1
Quimioterapia, radioterapia e intervención quirúrgica	2	2.7
Total	49	67.1
No especificado	24	32.9
Total	73	100.0

Como complicaciones en la madre durante el embarazo se encontró infección de vías urinarias en el 11%, dermatosis diseminada 1.4%, preeclampsia 4.1%, cesárea por vejiga gigante 1.4%, hemiparesia 1.4%,

parálisis facial 1.4%, placenta previa 1.4%, cesárea por sangrado 1.4%, neumonía in utero 1.4%, amenaza de aborto 8.2%, amenaza de parto prematuro 4.1%, hipertensión arterial sistémica 4.1%. Ninguna paciente tuvo hiperemesis gravídica.

Tomando en cuenta la edad de la madre al nacimiento de los pacientes, el promedio fue 27.46, registrándose como mínimo 15 y máximo 48.

EDAD MATERNA DE LOS PACIENTES CON TUMORES SOLIDOS MALIGNOS

	N	Mínimo	Máximo	Promedio	Desviación estándar
Edad materna	50	15	48	27.46	7.03
	50				

Por su parte, en cuanto a la edad del padre al nacimiento de los pacientes, el promedio fue 30.32, registrándose como mínimo 18 y máximo 48.

EDAD PATERNA DE LOS PACIENTES CON TUMORE SOLIDOS MALIGNOS NEONATALES

	N	Mínimo	Máximo	Promedio	Desviación estándar
Edad paterna	44	18	48	30.32	6.43
	44				

El estado actual de los pacientes estudiados fue el siguiente: el 28.8% se encuentran vivos sin enfermedad, el 17.8% murieron, el 12.3% abandonaron su seguimiento por el Hospital, el 11% corresponde a quienes están vivos con enfermedad. El porcentaje restante, 30.1% no se especificaba.

STADO ACTUAL DE LOS NEONATOS CON TUMORES SOLIDOS MALIGNOS

	Frecuencia	%
Vivo con enfermedad	8	11.0
Vivo sin enfermedad	21	28.8
Abandono	9	12.3
Fallecido	13	17.8
Total	51	69.9
No especificado	22	30.1
Total	73	100.0

Con respecto a los motivos de consulta inicial, los mismos fueron muy diversos; el 2.7% se presentó por ausencia de evacuaciones (estreñimiento), dificultad a la alimentación 2.7%, falla de medro 2.7%, fiebre 9.6%, ictericia 5.5%, irritabilidad 6.8%, vómito 5.5%, distrés respiratorio 5.5%, hepatomegalia 5.5%, masa abdominal 20.5%, masa en cara 11%, síndrome anémico 4.1%, palidez 4.1%, hiporexia 4.1%, dermatosis seborreica 4.1%, tos 5.5%, leucocoria

6.8%, otitis media 4.1%, tumor sacrococcígeo 2.7%, pápulas generalizadas 2.7%, micción por goteo 2.7%, hidrocefalia 2.7%, distensión abdominal 4.1%, parestias 2.7%, hipertensión arterial 1.4%, hipertensión intracraneana 1.4%, síndrome infiltrativo 1.4%, parestias 1.4%, hemangiomas múltiples 1.4%, diarrea 1.4%, movimientos tónico-clónicos 1.4%, hipoactividad 1.4%, somnolencia 1.4%, parálisis del 3º par craneal 1.4%, retraso en el desarrollo intrauterino 1.4%, mancha blanca en ojo 1.4%, lesiones cutáneas violáceas 1.4%, sepsis 1.4%, conjuntivitis bacteriana 1.4%, esplenomegalia 1.4%, movimientos oculares anormales 1.4%, ERGE 1.4%, masa testicular 1.4%. Se buscó hipotermia, rubicundez, hematuria, masa en cuello, nódulos cutáneos, oliguria, poliuria, pancitopenia y equimosis sin encontrar algún paciente.

En cuanto al perímetro cefálico (PC) de los pacientes, se encontró como promedio 37.96 cm en 26 pacientes, con un mínimo de 30 cm y un máximo de 49 cm; y en 47 de ellos no se encontraba anotado.

Posteriormente, se realizó la relación existente entre cada tipo de tumor y el estado actual de la enfermedad. Dicha descripción se documenta en el siguiente cuadro:

ASOCIACION DEL DIAGNOSTICO Y DEL ESTADO ACTUAL DE LOS PACIENTES

Count	Estado actual				Total
	Vivo con enfermedad	Vivo sin enfermedad	Abandono	Fallecido	
Neuroblastoma	2	8	1	3	14
Teratoma inmaduro	1	3	2	1	7
Tumor hepático		1			1
Tumor mesenquimatoso			1		1
Tumor neuroectodermico primitivo SNC				1	1
Meningioma anaplásico	1				1
HCL		4	2	1	7
Rabdomiosarcoma	1		1	2	4
Hepatoblastoma				1	1
Retinoblastoma	3	3			6
Ependimoma				1	1
Astrocitoma				1	1
Tumor de Wilms		1	1		2
Tumor rabdoide teratoide atípico				1	1
Sarcoma granulocítico			1		1
Carcinoma de plexos coroideos				1	1
Tumor de senos endodermicos		1			1
Total	8	21	9	13	51

Igualmente se intentó relacionar el número de visitas de control prenatal y el tipo de tumor, datos que se muestran en la siguiente tabla:

CONTROL PRENATAL Y TIPO DE TUMOR

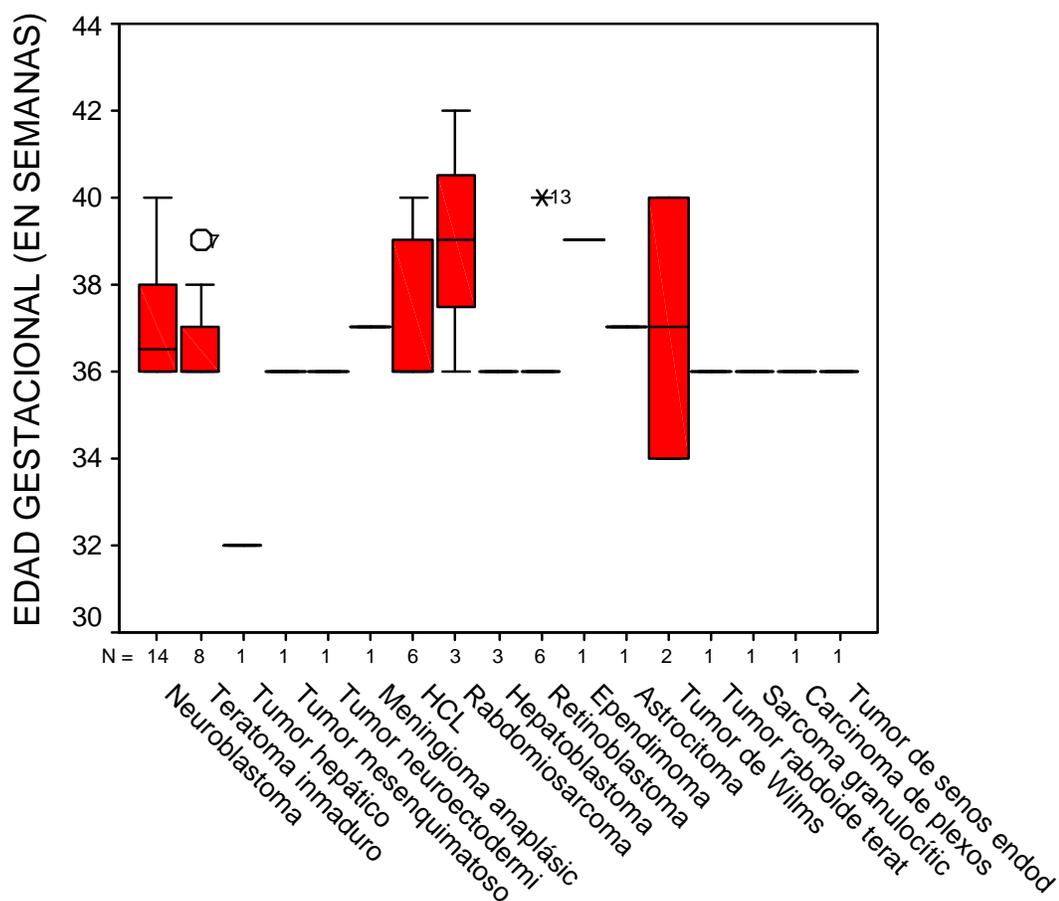
Count	Control prenatal				Total
	Regular	Irregular	Ninguno	Desconocido	
Neuroblastoma	12	1		1	14
Teratoma inmaduro	3	2	1	1	7
Tumor hepático		1			1
Tumor mesenquimatoso			1		1
Tumor neuroectodermico primitivo SNC	1				1
Meningioma anaplásico	1				1
Histiocitosis de células de Langerhans	4	2	1		7
Rabdomiosarcoma	1	2		1	4
Hepatoblastoma	1				1
Retinoblastoma	2	1		3	6
Ependimoma	1				1
Astrocitoma	1				1
Tumor de Wilms		2			2
Tumor teratoide rabdoide atípico	1				1
Sarcoma granulocítico	1				1
Carcinoma de plexos coroideos	1				1
Tumor de senos endodérmicos	1				1
Total	31	11	3	6	51

Se describe a continuación, la relación entre muertes fetales previas y el tipo de tumor reportado, siendo pobre la relación existente:

ANTECEDENTE DE MUERTES FETALES Y TIPO DE TUMOR

Count	Muertes fetales			Total
	0	1	4	
Neuroblastoma	13	1		14
Teratoma inmaduro	6	1		7
Tumor hepático	1			1
Tumor mesenquimatoso	1			1
Tumor neuroectodermico primitivo SNC	1			1
Meningioma anaplásico	1			1
HCL	7			7
Rabdomiosarcoma	4			4
Hepatoblastoma	1			1
Retinoblastoma	4	1	1	6
Ependimoma	1			1
Astrocitoma	1			1
Tumor de Wilms	2			2
Tumor rabdoide teratoide atípico	1			1
Sarcoma granulocítico	1			1
Carcinoma de plexos coroideos	1			1
Tumor de senos endodermicos	1			1
Total	47	3	1	51

Esta última tabla demuestra la edad gestacional de la madre junto con el tipo de tumor identificado, encontrándose los mismos en un rango normal para lo considerado un producto de término en la gran mayoría de los casos. Únicamente llama la atención que en el caso del tumor de Wilms, si se encuentra una edad gestacional menor a la promedio.



DISCUSION

Por todo lo comentado previamente, el hecho de presentar un tumor en el periodo neonatal no es sinónimo de muerte, ya que además de los casos que responden de manera adecuada al tratamiento quirúrgico y con quimioterapia, otros tumores presentan una regresión espontánea o maduración.

Al analizar la mortalidad por neoplasias en neonatos, se comenta que la leucemia es la principal causa de muerte, seguida por el Neuroblastoma, los tumores cerebrales, los tumores renales y finalmente los sarcomas. En éste estudio, debido a que los resultados fueron obtenidos de las hojas de reportes histopatológicos, las leucemias no fueron tomadas en cuenta para el análisis, ya que en el hospital se reportan de manera separada. Sin embargo, el Neuroblastoma respeta la distribución mundial reportada, siendo la principal causa.

En segundo plano, se tiene a la Histiocitosis de células de Langerhans, que si bien no se considera como tal una neoplasia maligna, si requiere de tratamiento con quimioterapia. Es por esto, que se incluyó en éste estudio el reporta de las biopsias realizadas y encontradas como positivas para dicha enfermedad.

En tercer lugar, se encuentran los teratomas inmaduros, patología que a nivel mundial no se reporta dentro de las causas mas importantes de neoplasias neonatales. Si bien es cierto, en muchos de los casos, se engloban con su contraparte benigna y por lo tanto nos son reportados de manera adecuada. Sería importante analizar mas a fondo éste grupo para poder definir sus características en la población mexicana.

Globalmente, la tasa de mortalidad de las neoplasias neonatales, es una quinta parte de la incidencia, lo cual probablemente refleja el buen pronóstico de éstas neoplasias malignas del recién nacido. En éste estudio se reafirmó dicho hallazgo ya descrito, además de encontrarse que dos terceras partes de los pacientes se encuentran aún vivos, ya sea con o sin enfermedad, lo que habla de una sobrevida global mayor al 40%. Si bien es cierto que se cuenta con un gran número de pacientes que no se les dio el seguimiento adecuado para éste estudio, un porcentaje de los mismos, se puede pensar continúen a la fecha con vida. En cuanto a lo reportado en la literatura mundial, entre el 40 y el 50% de los casos sobreviven, por lo que en nuestra población, el comportamiento no difiere de otros grupos. Los casos de Neuroblastoma registran la supervivencia más alta, dato similar a lo encontrado en la bibliografía mundial.

El resto de los análisis realizados, no se han descrito previamente en la literatura, por lo que no contamos con estudios para comparar nuestra población. En los mismos, no se logró identificar alguna relación entre el embarazo, la edad gestacional, la edad materna o paterna, entre otras, y la presencia de alguna neoplasia maligna en éste grupo etáreo.

Éste estudio servirá de base para el futuro análisis individual de cada una de las neoplasias neonatales. Igualmente, será la base para conocer la incidencia y prevalencia de éstas neoplasias de rara presentación clínica, ya que el mismo, solamente es una muestra, que si bien es significativa, solamente habla de lo encontrado en una institución de referencia como es el hospital de tercer nivel de atención.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- **Devesa SS, Blot WJ, Stone BJ, Miller BA, Tarone RE y Fraumeni JF** Recent cancer trends in the United States. *J Natl Cancer Inst* (1995). **87**: 175-180.
- 2.- **Ferrís i Tortajada J, García i Castell J y López Andreu JA** Etiopatogenia de los cánceres pediátricos (parte I). *Rev Esp Pediatr* (1998b). **54**: 245-252.
- 3.- **Ferrís i Tortajada J, García i Castell J y López Andreu JA** Etiopatogenia de los cánceres pediátricos (parte II). *Rev Esp Pediatr* (1998c). **54**: 526-533.
- 4.- **Berry PJ** (1993). Congenital tumours. In Keeling JW (ed): *Fetal and Neonatal Pathology*, 2nd ed, p 273. Berlin: Springer-Verlag.
- 5.- **Isaacs H Jr** (1991). *Tumors of the newborn and infant*. St. Louis: Mosby-Year Book.
- 6.- **Isaacs H Jr** (1997). *Tumors of the fetus and newborn*. Philadelphia. W B Saunders Company. *Majors problems in pathology series*. Vol.35.
- 7.- **Willis RA** (1962). *The Borderland of Embryology and Pathology*, 2nd ed. London: Butterworths.
- 8.- **Vasilatou-Kosmidis H** (2003). Cancer in neonates and infants. *Med Pediatr Oncol* **41**: 7-9.
- 9.- **Bader JL y Miller RW** (1979). US cancer incidence and mortality in the first year of life. *Am J Dis Child* **133**: 157-159.
- 10.- **Barson AJ** (1978). Congenital neoplasia: The Society's experience, abstracted. *Arch Dis Child* **53**: 436.
- 11.- **Borch K, Jacobsen T, Olsen JH, Hirsch F y Hertz H** (1992). Neonatal cancer in Denmark 1943-1985. *Pediatr Hematol Oncol* **9**: 209-216.
- 12.- **Parkes SE, Moir KR, Southern L, Cameron AH, Path FRC, Darbyshire PJ y Stevens MCG** (1994). Neonatal tumors: A thirty-year population-based study. *Med Pediatr Oncol* **22**: 309-317.
- 13.- **Wilson DA** (1982). Ultrasound screening for abdominal masses in neonatal period. *Am J Dis Child* **136**: 147-151.
- 14.- **Couture A, Baud C, Veyrac C y Saguintaah M** (2001). Imagerie des tumeurs néonatales: certitudes et incertitudes. *Arch Pediatr* **8** (suppl 2): 278-280.
- 15.- **Hachitanda Y, Ishimoto K, Hata JI y Shimada H** (1994). One hundred neuroblastomas detected through a mass screening system in Japan. *Cancer* **74**: 3223-3226.
- 16.- **Ferrís i Tortajada J, García i Castell J, López Andreu JA y Berbel Tornero O** (1999b). Factores ambientales asociados a cánceres pediátricos. *Rev Esp Pediatr* **55**: 166-177.
- 17.- **Satgé D, Sasco AJ y Little J** (1998). Antenatal therapeutic drug exposure and fetal / neonatal tumours: review of 89 cases. *Paediatr Perinatol Epidemiol* **12**: 84-117.
- 18.- **Bolande RP** (1994). Prenatal carcinogenesis. An appraisal. *Cancer* **74**: 1674-1679.
- 19.- **Preston-Martin S** (1989). Epidemiological studies of perinatal carcinogenesis. Napalkov NP, Rice JM, Tomatis L, Yamasaki H, eds. *Perinatal and Multigeneration carcinogenesis*. (IARC Sci Publ n°96): 289-314.

- 20.- **Bearer C** (1995). Environmental health hazards: how children are different from adults. *Future Children* **5**: 11-26.
- 21.- **Tomatis L** (1989). Overview of perinatal and multigeneration carcinogenesis. En: Napalkov NP, Rice JM, Tomatis L, Yamasaki H, eds. *Perinatal and Multigeneration carcinogenesis*. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC Sci Publ n° 96): 1-15.
- 22.- **Tomatis L, Narod S y Yamasaki H** (1992). Transgeneracional transmission of carcinogenic risk. *Carcinogenesis* **13**: 145-151.
- 23.- **Benirschke K y Kaufmann P** (1990). *Pathology of the Human Placenta*, 2nd ed, p 426. New York: Springer-Verlag.
- 24.- **Bolande RP** (1985). Spontaneous regression and cytodifferentiation of cancer in early life: the oncogenic grace period. *Surv Synth Pathol Res* **4**: 296-311.
- 25.- **Bradford Hill A** (1965). The environment and disease: association or causation?. *Proc Royal Soc Med* **58**: 295-300.
- 26.- **Anderson LM, Diwan BA, Fear NT y Roman E** (2000). Critical windows of exposure for children's health: cancer in human epidemiological studies and neoplasias in experimental animal models. *Environ Health Perspect* **108** (suppl 3): 578-594.
- 27.- **Inskip H** (1999). Stillbirth and paternal preconceptional radiation exposure. *Lancet* **354**: 1400-1401.
- 28.- **Infante-Rivard C** (1995). Electromagnetic field exposure during pregnancy and childhood leukaemia. *Lancet* **346**: 177.
- 29.- **Infante-Rivard C y Deadman JE** (2003). Maternal occupational exposure to extremely low frequency magnetic fields during pregnancy and childhood leukemia. *Epidemiology* **14**: 437-441.
- 30.- **Ferrís i Tortajada J, Ortega García JA, López Andreu JA, Berbel Tornero O, Marco Macian A y Garcia i Castell J** (2004). Tabaquismo parental y cáncer pediátrico. *Rev Esp Pediatr* **60**: en prensa.
- 31.- **Grufferman S, Schwartz AG, Ruymann FB y Maurer HM** (1993). Parents' use of cocaine and marijuana and increased risk of rhabdomyosarcoma in their children. *Cancer Causes Control* **4**: 217-224.
- 32.- **Shu XO, Ross JA, Pendergrass TW, Reaman GH, Lampkin B y Robison LL** (1996). Are parental alcohol consumption and cigarette smoking associated with risk of infant leukemia ?. A report from the Children's Cancer Group. *J Natl Cancer Inst* **88**: 24-31.
- 33.- **Colt JS y Blair A** (1998). Parental occupational exposures and risk of childhood cancer. *Environ Health Perspect* **106** (suppl 3): 909-925.
- 34.- **Zahn SH y Ward MH** (1998). Pesticides and childhood cancer. *Environ Health Perspect* **106** (suppl 3): 893-908.
- 35.- **Feychting M, Plato N, Nise G y Ahlbom A** (2001). Paternal occupational exposures and childhood cancer. *Environ Health Perspect* **109**: 193-196.
- 36.- **Glover DM y Hames BD** (1995). *Oncogenes*. Glover DM, Hames BD, eds. Oxford: Oxford Univ Press.
- 37.- **Knudson AG** (1996). Hereditary cancer: two hits revisited. *J Cancer Res Clin Oncol* **122**: 135-140.

38.- **Bast Jr RC, Mills GB, Gibson S y Boyer CM** (1997). Tumor immunology. En: Holland JF, Bast Jr RC, Morton DL, Frei III E, Kofre DW, Weichselbaum RR, eds. Cancer Medicine, 4ª edición, p 207. Baltimore: Williams-Wilkins.

39.- **Gale GB, D'Angio GJ, Uri A, Chatten J y Koop CE** (1982). Cancer in neonates: the experience at the Children's Hospital of Philadelphia. Pediatrics **70**: 409-413.

40.- **Zucker JM** (2001). Indications du traitement médical dans les tumeurs du nouveau-né. Arch Pediatr **8** (suppl 2): 283-286.

AGRADECIMIENTOS:

-A la Doctora Olivia Alejandra Flores Montes por su ayuda en la recolección de la información.