



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GÓMEZ

“RESULTADOS ONCOLÓGICOS Y FUNCIONALES EN
PACIENTES CON TUMOR DE WILMS BILATERAL
EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO”

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

CIRUGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

DR. JOSÉ EDUARDO PORTILLO MORALES

TUTOR: DR. PABLO LEZAMA DEL VALLE



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2024





Universidad Nacional
Autónoma de México



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 POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GÓMEZ

AUTORIZACIONES

DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



DR PABLO LEZAMA DEL VALLE
DIRECTOR DE TESIS Y ASESOR METODOLÓGICO
JEFE DE SERVICIO CIRUGIA ONCOLÓGICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DEDICATORIAS

A Rosy, gracias por ser mi pilar desde mi nacimiento, por acompañarme en toda mi vida y camino profesional, mi inspiración, mi sombra, sin ti no podría estar donde estoy, te amo mama.

A mi esposa mariana, por estar en los momentos mas sombríos y difíciles, en los mas maravillosos y plenos, pero sobre todo por estar, nunca terminaré de agradecerte, te amo.

A mis amigos que siempre han sido una ruta de escape de la realidad la cual es a veces muy agobiante, los amo.

Al resto de mi familia que han sido parte de toda mi formación como persona y siento el orgullo que me transmiten, es recíproco.

A todos mis profesores de todas mis etapas escolares y profesionales, por el tiempo invertido en mi educación y formación, me llevo todas las enseñanzas transmitidas y guardan un lugar especial en mi corazón.

A todos los pacientes que me han enseñado a ser mejor médico, pero sobre todo a mis pequeños humanos que me han enseñado la definición de ser un guerrero, verlos superar enfermedades con la fuerza equivalente a 1000 adultos no tiene precio, son seres de otro planeta y confirman que tome la mejor decisión de mi vida al escoger esta especialidad.

INDICE

	TEMA	PAGINA
1.	Antecedentes	5
2.	Marco Teórico	6
3.	Planteamiento del Problema	16
4.	Pregunta de investigación	16
5.	Justificación	16
6.	Objetivos	17
7.	Hipótesis	17
8.	Material y métodos	18
9.	Variables	19
10.	Plan de análisis estadístico	20
11.	Consideraciones éticas	21
12.	Resultados	22
13.	Discusión	28
14.	Conclusión	31
15.	Cronograma de actividades	32
16.	Referencias bibliográficas	33
17.	Limitación del estudio	37

ANTECEDENTES

En 2007, Dana W. Giel y colaboradores publicaron los resultados funcionales de los pacientes con diagnóstico de Tumor de Wilms bilateral tratados en el hospital St. Jude en Memphis (EUA) en un periodo de 17 años. En dicho estudio se evaluaron 17 pacientes los cuales recibieron tratamiento multimodal con quimioterapia, cirugía (cirugía preservadora de nefronas) y radioterapia en algunos casos, 9 de ellos ameritaron nefrectomía de manera inicial y algunos posterior al presentar recaídas. Todos tuvieron un seguimiento promedio de 6 años, se estimó una supervivencia global del 88%, 4 pacientes presentaron enfermedad renal crónica significativa (ERC KDIGO III o más) y 3 de ellos ameritaron terapia renal sustitutiva. 10 pacientes presentaron hipertensión arterial sistémica posterior al tratamiento y 9 de ellos ameritó manejo farmacológico. Se concluyó en el estudio que el tratamiento multimodal para paciente con este diagnóstico ofrece excelentes resultados oncológicos y funcionales a largo plazo. ⁽⁴⁰⁾

En 2014 Takaharu Oue y colaboradores dieron a conocer los resultados de pacientes con tumor de wilms obtenidos de la base de datos de la JWITS (Japan Wilms Tumor Study Group Protocol), reportándose 355 pacientes con este diagnóstico de los cuales 31 (8.7%) presentaron afección bilateral, todos recibieron tratamiento multimodal con quimioterapia de los cuales fue neoadyuvante en 24 pacientes, la cirugía preservadora de nefronas se llevó a cabo en solo 10 pacientes (36%). La supervivencia global a 5 años fue del 92%, sin embargo el 40% (10 pacientes) presentaron insuficiencia renal y 3 de ellos ameritó terapia renal sustitutiva. Se observó que los pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante tuvieron menos frecuencia de nefrectomía, en tumores muy grandes (>10 cm en su eje mayor medido por TAC) fue difícil realizar la cirugía preservadora de nefronas ($p < 0.01$), asimismo se observó que el tener un porcentaje de parénquima renal equivalente a un riñón (tomando en cuenta ambas masas renales residuales) garantizó una tasa de filtrado de glomerular normal a diferencia de pacientes con cierto grado de disminución en el filtrado glomerular que tenían menos del equivalente de un riñón. ⁽⁴¹⁾

MARCO TEÓRICO

El Nefroblastoma (Tumor de Wilms) es el tumor renal mas frecuente en la edad pediátrica y los tumores renales ocupan el segundo lugar después del neuroblastoma como causa de tumor abdominal en lactantes y niños. ⁽¹⁾

En 1877 el Dr. Thomas Jessop realizó con éxito la primera nefrectomía a un niño de 2 años con hematuria debida a un gran tumor de su riñón izquierdo. En 1899 el también cirujano Max Wilms (1867–1918) describió por primera vez 7 niños afectados de un tumor que él denominó nefroblastoma, lo que ha venido a conocerse posteriormente como el tumor de Wilms. El tumor de Wilms era una neoplasia fatal a principios del siglo XX pero con el desarrollo de las técnicas quirúrgicas y, sobre todo, el descubrimiento de su gran radiosensibilidad y la introducción de la quimioterapia, cambiaron drásticamente las posibilidades de curación. Hoy en día, con supervivencias superiores al 90%, la prioridad en el estudio del tumor de Wilms es la disminución de las secuelas relacionadas con el tratamiento manteniendo el elevado índice de curación. ⁽²⁾

El tumor de Wilms (TW) afecta aproximadamente a 1 de cada 10,000 lactantes, lo que supone una incidencia anual de 7,6 casos por millón de individuos por debajo de los 15 años de edad o unos 600-650 nuevos casos por año en EUA. ⁽³⁾

El tumor de Wilms representa un 6% de todos los tumores en esta grupo de edad, o la cuarta neoplasia del desarrollo después de la leucemia, los tumores del sistema nervioso central y el neuroblastoma. Su incidencia ha permanecido estable durante los últimos 30 años, y de hecho se utiliza su estabilidad para medir los cambios de frecuencia en otras neoplasias infantiles, que sí parece que cambian. El tumor habitualmente aparece en un solo riñón antes de los 5 años, con mayor frecuencia en varones. La media de edad de presentación en los casos unilaterales es de 36 meses y de 31 para los casos bilaterales. Su presentación antes de los 6 meses es rara y debe sugerir condiciones genéticas predisponentes y después de la pubertad es excepcional. La incidencia del TW bilateral es del 4-13%. ⁽⁴⁾

El TW es un tumor que recapitula el complejo proceso de la formación del riñón. El metanefros, o riñón definitivo, es el principal órgano de filtración del organismo y su

desarrollo embriológico requiere de la interacción de varios tejidos que a su vez padecen múltiples transformaciones morfogénicas. La inducción de la formación del metanefros ocurre por la interacción recíproca entre el componente epitelial, o ducto mesonéfrico (o Wolffiano), y el mesénquima metanéfrico (o blastema). Las nefronas se forman continuamente en el córtex del riñón en desarrollo a partir de células precursoras del mesénquima (blastema) metanéfrico no inducido. Estas células del blastema metanéfrico se encuentran en el córtex del riñón en desarrollo muy cerca de la cápsula renal y presentan características propias de una célula madre. La inducción de la formación de nefronas debe estar finamente ajustada para evitar la masiva transformación de la población del mesénquima blastémico en nefronas. A su vez, los defectos en la inducción de la formación de nefronas llevan a la persistencia de restos nefrogénicos, los cuales se consideran lesiones precursoras del tumor de Wilms. Los restos nefrogénicos ocurren de manera infrecuente en riñones normales, pero en pacientes con TW más de un tercio de los riñones intervenidos quirúrgicamente contienen restos nefrogénicos. Estos restos se clasifican como perilobares o intralobares. Los perilobares se asocian a síndromes de hipercrecimiento como la hemihipertrofia y el síndrome de Beckwith-Wiedemann, mientras que los intralobares se encuentran habitualmente en los síndromes WAGR y Denys-Drash (DSS).^{(5) (6)}

La predisposición para desarrollar TW es bien conocida en algunos raros síndromes hereditarios por lo que rápidamente se sospechó que existían factores genéticos involucrados en la patogenia. Un primer grupo de síndromes están caracterizados por anomalías en el desarrollo genitourinario (como el WAGR y DDS) y el otro por sobrecrecimiento (como el Beckwith-Wiedemann). En el primer grupo se ha descrito el gen WT1; la pérdida de la función de WT1 durante el desarrollo del riñón causa un bloqueo en la diferenciación de los precursores nefrogénicos dejándolos en un estado de célula multipotencial. En el segundo grupo el locus WT2 localizado en el cromosoma 11p15 pierde su heterocigosidad provocando una sobreexpresión del factor de crecimiento insulínico tipo 2 y una supresión de H19 provocando así hipercrecimiento.⁽⁷⁾

Muy recientemente se ha descubierto WTX, un nuevo gen mutado en al 30% de los TW. WTX es una proteína que se asocia con β -catenina y promueve su degradación. Mutaciones de genes que causan una acumulación de β -catenina promueven la proliferación de células precursoras tumorales favoreciendo el desarrollo de TW. WTX es el primer gen supresor de tumores que se aísla en el cromosoma X, del cual tanto los

hombres como las mujeres sólo tienen una copia funcional del gen, así una sola mutación es necesaria para su inactivación. ⁽⁸⁾

No obstante, en los últimos años se ha descubierto que múltiples genes contribuyen a la formación del TW, unos como alteraciones primarias que predisponen al desarrollo del tumor y otros como eventos secundarios asociados a la progresión maligna. Basado en el modelo de cáncer A. Knudson, las formas bilaterales o multicéntricas corresponden a casos hereditarios, que reciben la primera mutación de las células germinales, sin embargo, hoy sabemos que solo una fracción de los TW bilaterales se asocian a síndromes genéticos predisponentes y los casos de TW familiar son extraordinariamente raros (menor al 1%). ⁽⁹⁾

Actualmente, los TW se dividen en los que tienen histología favorable y los que tienen histología desfavorable. La histología desfavorable demostró ser el factor más importante en la evolución clínica del paciente en el NWTs-1, una observación que se ha mantenido constante en los ensayos actuales. La histología favorable supone el 90% de los tumores, estos tumores son el TW clásico, que consta de tres elementos: túbulos blastemales, estromales y epiteliales. Los tumores contienen diferentes proporciones de cada uno de estos elementos, las lesiones trifásicas son las más características, pero también aparecen lesiones bifásicas y monofásicas. Se ha estudiado la proporción de estos tres elementos, pero no se ha demostrado que predigan la evolución, según los protocolos de tratamiento actuales del COG, no se utilizan para determinar el tratamiento. Esto contrasta con la SIOP, que utiliza un sistema de estadificación post-quimioterapia antineoplásica. ⁽¹⁰⁾

Los tumores desfavorables son los que tienen anaplasia focal o difusa. La anaplasia se define por figuras mitóticas poliploides multipolares, un acusado aumento de tamaño nuclear e hiperchromatismo. Para el pronóstico y el tratamiento es importante determinar si un tumor presenta anaplasia difusa o focal. La anaplasia focal se define como la presencia de una o unas pocas regiones de anaplasia muy localizadas dentro de un tumor primario, la mayoría de las cuales no contienen atipia nuclear. El tumor especificado como anaplasia difusa debe cumplir al menos uno de los siguientes cuatro criterios: células anaplásicas fuera del riñón, presencia de anaplasia en una biopsia renal aleatoria, anaplasia en más de una región del riñón o anaplasia en una región con pleomorfismo nuclear extenso en otro sitio. La anaplasia aparece fundamentalmente en niños mayores de 2 años. ⁽¹¹⁾

El diagnóstico diferencial de una masa abdominal maligna en un niño comprende el TW, el neuroblastoma, el hepatoblastoma, el rhabdomiocarcinoma y el linfoma. A menudo, el TW se observa durante un baño o por el pediatra en una visita ordinaria. Esto contrasta notablemente con el neuroblastoma, que se observa en el mismo grupo de edad, pero que con frecuencia se manifiesta con dolor, a menudo por metástasis ósea. El TW también puede asociarse con hematuria (macroscópica en el 18,2% y microscópica en el 24,5% de los pacientes). Entre el 20 y el 25% de los pacientes presentan hipertensión, y el 10%, fiebre. El TW puede extenderse a la vena renal (el 11% de los casos) o a la vena cava (el 4% de los casos). Cuando el tumor invade la vena renal izquierda y la vena espermática puede aparecer un varicocele izquierdo. El tumor rara vez sobrepasa la línea media abdominal. ⁽¹²⁾

La superficie tumoral es dura, lisa y de bordes redondeados. Ante la sospecha de un TW debe siempre tenerse en cuenta la precaución de realizar la palpación con suavidad, para evitar su rotura, y los exámenes complementarios necesarios con la mayor rapidez. A veces la enfermedad se manifiesta en forma de abdomen agudo por hemorragia intratumoral, que puede ser espontánea, o provocada por un traumatismo. ⁽¹³⁾

La mayoría de los pacientes con TW pueden evaluarse y estadificarse al diagnóstico con ecografía abdominal y TAC trifásica, las ventajas de la RMN con respecto a la TAC para la evaluación inicial de los pacientes con TW no están claras. El TW consiste en una masa sólida intrarenal con una pseudo cápsula que causa una distorsión del parénquima renal y el sistema colector de tipo intrínseco, el tumor típicamente crece por extensión directa desplazando las estructuras adyacentes y característicamente no engloba o eleva la aorta abdominal, a diferencia del neuroblastoma. Puede haber invasión de la vena renal o cava inferior con extensión a veces hasta la aurícula derecha. Raras veces el tumor llega a comprimir el uréter lo que causa entonces una gran dilatación piélica con hidronefrosis. ⁽¹⁴⁾

El patrón de metástasis es característico y cuando están presentes aparecen en los pulmones (85%), hígado, y ganglios linfáticos regionales. Desde el punto de vista histórico, los protocolos del NWTSG recomendaban las exploraciones renales bilaterales, porque las primeras generaciones de TC pasaban por alto del 7 al 10% de las lesiones bilaterales. Sin embargo, con las nuevas TC helicoidales, solo se pasan por alto el 0,25%

de los tumores bilaterales, según estos resultados, en los protocolos actuales del COG no se recomienda la exploración bilateral. ⁽¹⁵⁾

El TW se estadifica en función de la extensión anatómica sin consideraciones biológicas o genéticas. Actualmente se utilizan dos sistemas de estadiaje (y manejo) del TW: uno basado en la cirugía inicial antes de ningún tratamiento con quimioterapia, desarrollado por el National Wilms Tumor Study Group (NWTSG) en EUA, y el otro basado en la respuesta a la quimioterapia previa a la cirugía desarrollado por el International Society of Pediatric Oncology (SIOP) en Europa. ⁽¹⁶⁾ Ambos sistemas de estadiaje han demostrado su capacidad para estratificar la terapia y clasificar a los pacientes en función del pronóstico. En general el estadio I es un tumor confinado al riñón que se reseca de manera completa, en el estadio II hay invasión de la cápsula renal y vasos del seno renal, asimismo se clasifica en este estadio en caso de biopsia previa a la resección según la NWTSG, situación que aplica al estadio III según la SIOP. En el estadio III hay tumor residual micro o macroscópico, así como ganglios abdominales positivos, ruptura tumoral o trombo residual en el lecho de los vasos resecados. El estadio IV es la presencia de metástasis hematógenas (pulmón, hígado, hueso o cerebro) o afección de ganglios fuera de la cavidad abdomino-pélvica. Finalmente, el estadio V según ambos sistemas comprende al tumor de Wilms bilateral y cada riñón debe estadificarse por separado. ⁽¹⁷⁾

El tratamiento del TW comprende la resección quirúrgica, quimioterapia y en algunos casos radioterapia. El manejo históricamente ha sido diferente entre ambos grupos. Excepto en los pequeños tumores en los que puede iniciarse el tratamiento con la intervención quirúrgica, el grupo Europeo ha recomendado en todos los demás estadios una quimioterapia reductora, sin biopsia, antes de la intervención quirúrgica. ⁽¹⁸⁾ Una vez practicada la extirpación, se valora el estadio nuevamente y se determina el riesgo asociado al tipo histológico (grado de respuesta a la quimioterapia preoperatoria). Por su parte, el grupo americano ha promovido la práctica de la intervención quirúrgica o la biopsia al diagnóstico pues considera imperativo la obtención del diagnóstico histológico y el estadiaje. La estrategia SIOP se ha fundamentado históricamente en 1) evitar el riesgo quirúrgico de la nefrectomía inmediata al diagnóstico pues los tumores a menudo son grandes en su presentación; y 2) disminuir las posibilidades de diseminar el tumor en la zona del flanco por la biopsia. ⁽¹⁸⁾

La estrategia SIOP es controvertida pues pacientes con imágenes típicas y características clínicas sugestivas de TW se tratan con quimioterapia sin confirmación histológica. Los

resultados de las series SIOP demuestran que un 1% de casos tratados tienen patologías no cancerosas y un 12% tienen otras neoplasias. Por otra parte, los estudios más recientes demuestran que la biopsia percutánea con aguja fina no afecta el estadiaje del tumor ni el tratamiento. La ventaja más importante de la estrategia SIOP ha sido que la quimioterapia preoperatoria reduce efectivamente el volumen del tumor en la mayoría de los casos, disminuyendo las posibilidades de rotura del tumor y diseminación y además, disminuyendo el estadiaje postoperatorio. ⁽¹⁹⁾

En los estudios SIOP más recientes menos pacientes recibieron radioterapia local en el flanco comparado con el último estudio del NWT5-5. La segunda ventaja de la estrategia SIOP ha sido comprobar que la respuesta a la quimioterapia preoperatoria constituye un factor pronóstico significativo. Otra diferencia notable entre los grupos NWTSG y SIOP ha sido el manejo de las metástasis pulmonares. En el último estudio del NWTSG los casos con imágenes nodulares compatibles con metástasis, pero visibles sólo en la TAC, se trataron con radioterapia pulmonar. La supervivencia de estos pacientes en el NWT5-4 fue del 81%. ⁽²⁰⁾ En los estudios SIOP, sólo se valoraban como metástasis pulmonares las lesiones pulmonares visibles en la radiografía simple de tórax. Si las lesiones pulmonares desaparecían completamente con la quimioterapia, o se resecaban quirúrgicamente, los pacientes no recibían radioterapia pulmonar. Así, la supervivencia a los 4 años reportada para estos pacientes en el estudio SIOP más reciente fue del 83%. Estos resultados ponen en cuestión la necesidad de radioterapia pulmonar en los casos con buena respuesta a la quimioterapia. ⁽²¹⁾

Tres fármacos han demostrado efectividad en el tratamiento del TW: la actinomicina-D, la vincristina y la doxorubicina. La combinación de estos tres fármacos, la duración del tratamiento y la manera de administrarlas se han refinado para incrementar la supervivencia de los pacientes y a la vez se han reducido los efectos secundarios. La quimioterapia neoadyuvante está indicada en tumores irresecables (ocupan 2/3 o más de la cavidad abdominal), presencia de trombo renal, hipertensión arterial descontrolada y TW bilateral. ⁽²²⁾

Otros quimioterapéuticos que se utilizan en pacientes de alto riesgo o de segunda línea son la ciclofosfamida, la ifosfamida, el carboplatino, y el etopósido. La quimioterapia neoadyuvante se aplica semanalmente y después de la cirugía, de acuerdo al estadiaje y riesgo histológico se puede concluir el tratamiento o continuar con quimioterapia adyuvante. Cuando persisten restos tumorales o la histología es desfavorable, se añade

radioterapia en el lecho tumoral. La radioterapia pulmonar se administra si tras el primer ciclo de quimioterapia postquirúrgica siguen visibles las metástasis. Pacientes con estadio IV reciben pautas de quimioterapia más prolongadas y agresivas. Algunos casos de metástasis pulmonar localizada, en uno o ambos pulmones, es posible la resección, conservando al máximo el tejido pulmonar sano. ⁽²³⁾

La enfermedad refractaria y las recidivas se tratan combinando cirugía, radioterapia y quimioterapia. Combinaciones de quimioterápicos como ICE (ifosfamida, carboplatino, y etopósido), han conseguido mejorar la supervivencia después de recaídas de manera significativa hasta niveles del 50%–60%. Alrededor del 4-13% de los pacientes con TW se presentan al diagnóstico con afección bilateral, aunque más del 70% sobreviven, tienen un gran riesgo de desarrollar falla renal terminal, este riesgo ha hecho que las pautas de manejo del estadio V de Wilms recomienden un estadiaje bilateral, cada riñón por separado, sin resección quirúrgica inicial, seguido de quimioterapia para reducir el tamaño de los tumores y así facilitar la resecabilidad dejando parénquima renal sano. El tratamiento se hace en función del estadio local de cada riñón y de la histología. Después de 8-10 semanas de quimioterapia se revalora la resección quirúrgica, en algunos casos es necesario más semanas de QT, sin embargo no se recomienda manejo más allá de la semana 16 para evitar resistencias. ⁽²⁴⁾

En el hospital infantil de México se utiliza el protocolo nacional adaptado del NWTS IV que consiste en administrar quimioterapia neoadyuvante con vincristina y actinomicina-D semanal por 10 semanas y posteriormente evaluar la resecabilidad quirúrgica. La quimioterapia adyuvante en pacientes con Estadio I con histología favorable/desfavorable y pacientes con Estadio II e histología favorable se lleva a cabo con los mismos fármacos durante 18 semanas. En pacientes con Estadio III-IV e histología favorable se añade doxorrubicina además de Radioterapia la cual debe iniciar 10 días posterior a la nefrectomía. Pacientes con Estadio II-IV e histología desfavorable reciben tratamiento además con etopósido y ciclofosfamida. En estos últimos 2 grupos la duración de tratamiento es de 24 semanas. ⁽²⁵⁾

Con independencia de cuándo se realice la resección del TW, los principios quirúrgicos básico son: 1) una extirpación segura del tumor; 2) una estadificación exacta del tumor; 3) evitar complicaciones (ruptura o biopsia innecesaria del tumor), y 4) el registro exacto de los hallazgos quirúrgicos y los detalles de la intervención en la historia clínica quirúrgica. ⁽²⁶⁾ El derrame tumoral, la imposibilidad de realizar una biopsia de los ganglios linfáticos

(tanto para los tumores unilaterales como bilaterales), la resección incompleta del tumor, la imposibilidad de evaluar la extensión extrarrenal del tumor y las complicaciones quirúrgicas afectarán negativamente a la supervivencia del paciente. ⁽²⁷⁾

La nefroureterectomía radical es actualmente el tratamiento primario recomendado para la mayoría de los niños con TW siempre que sea posible, nunca se dará tratamiento sin un diagnóstico histopatológico a pesar de que exista la alta sospecha clínica de que se trata de un tumor de Wilms. Técnicamente se recomienda un abordaje transperitoneal para permitir una exposición adecuada para realizar el estadiaje quirúrgico local, esto incluye la movilización e inspección del riñón contralateral para excluir enfermedad bilateral antes de realizar la nefrectomía, inspección de los ganglios linfáticos regionales y del hilio renal que deben siempre biopsiarse cuando parezcan sospechosos. ⁽²⁸⁾ La resección de órganos adyacentes como el diafragma, hígado, o el músculo psoas que se encuentren infiltrados parcialmente debe realizarse si se consigue una resección completa con poca morbilidad, ello permite convertir un estadio III en estadio II, si los márgenes están libres, con la consiguiente reducción de la terapia citotóxica. La extensión del tumor en la vena renal o cava inferior próxima al riñón puede resecarse habitualmente en bloque con el riñón. La resección de la cava inferior hasta el hilio hepático o la aurícula derecha incrementa notablemente la morbimortalidad quirúrgica y no debería hacerse en el mismo procedimiento inicial, en estos casos la quimioterapia neoadyuvante disminuye el tamaño y extensión del tumor y el trombo tumoral, sin que aumente su adherencia a la pared vascular, facilitando la resección quirúrgica. ⁽²⁹⁾

En algunos casos, se debería realizar una biopsia del tumor y una biopsia de los ganglios linfáticos regionales, seguidas de la administración de quimioterapia antineoplásica antes de un segundo intento de resección. Existen varias pautas actuales para un tumor irreseccable: 1) extensión de un trombo tumoral a la VCI que se prolonga hasta el nivel de las venas hepáticas, y un tumor que se extiende por encima del nivel de las venas hepáticas es una contraindicación definitiva; 2) cuando el tumor afecta a estructuras contiguas y el único medio de extirpar el riñón y el tumor requiere la extirpación de las otras estructuras (p. ej., bazo, páncreas, colon, pero excluyendo la glándula suprarrenal y el diafragma); 3) tumores bilaterales; 4) tumor en un riñón solitario, y 5) si existe afectación pulmonar debido a metástasis pulmonares extensas. ⁽³⁰⁾

El TW bilateral aparece en el 4 al 13% de los pacientes, la sobrevida libre de enfermedad y global en niños con tumores bilaterales son menores que en los que tienen afección unilateral. El estudio NWT5 en 2003 reportó una sobrevida global a 4 años en pacientes con TW bilateral de 80.8% para pacientes con histología favorable y 43.8% en los casos de anaplasia. En 2004 se publicó el estudio SIOP 9 reportando una sobrevida global a 5 años de 85% y libre de enfermedad del 80.5% ⁽³⁸⁾. Las tasas de insuficiencia renal terminal en niños con TW bilateral también son más altas en comparación con los que tienen tumores unilaterales. La incidencia acumulada de ERCT a 20 años para los supervivientes de un TW unilateral es menor del 1%, mientras que en niños con TW bilateral, la tasa es de alrededor del 12%, y mucho más alta en niños con síndromes genéticos, como el síndrome de Denys-Drash (75%) o el WAGR (50%). El hecho de haber realizado una segunda nefrectomía en los primeros 5 años posterior al tratamiento, fue la principal causa (hasta 96%) de ERCT debido a progresión o recidiva de la enfermedad ⁽³¹⁾.

Los factores que contribuyen a la insuficiencia renal son, entre otros, una nefropatía progresiva intrínseca, parénquima renal insuficiente después de una o más resecciones tumorales, los efectos nefrotóxicos de la quimioterapia y la radiación, y la posibilidad de una lesión por hiperfiltración del parénquima renal restante. En 2005, Breslow publicó la evolución clínica de la ERCT a 20 años en niños tratados de un TW. Los principales factores de riesgo detectados de insuficiencia renal fueron la enfermedad bilateral y los síndromes congénitos. Sin embargo, para un paciente con un TW unilateral típico distinto del sindrómico, el riesgo de insuficiencia renal a los 20 años fue muy bajo (0,6%). Aunque el trasplante es una opción para los niños con insuficiencia renal, las recomendaciones actuales son esperar 2 años desde el diagnóstico antes de plantear un trasplante. ⁽³²⁾

La cirugía preservadora de nefronas es el tratamiento quirúrgico de elección en pacientes con TW bilateral y consiste en realizar nefrectomía parcial, heminefrectomía, resecciones anatómicas/No anatómicas o tumorectomía mediante enucleación del tumor de manera simultánea en ambos riñones de acuerdo a sus lesiones, aun así, el 50% de los pacientes requieren una nefroureterectomía radical unilateral. ⁽³³⁾ Cuando el tumor es muy grande la cirugía se vuelve anatómicamente desafiante, con dificultad para realizar los procedimientos previamente descritos; en estos casos se puede llevar a cabo resección del tumor ex vivo con autotrasplante posterior, esta técnica debe ser llevada a cabo por cirujanos con experiencia para poderse ejecutar dentro de los tiempos seguros de

isquemia caliente del riñón. Con la cirugía preservadora de nefronas la morbilidad postoperatoria a largo plazo de estos pacientes ha mejorado al maximizar la preservación del parénquima renal funcional y, por ende, la enfermedad renal crónica terminal. ⁽³⁴⁾

Otras indicaciones absolutas para realizar cirugía preservadora de nefronas aparte del TW bilateral son: tumor en riñón único (por agenesia renal), nefrectomía contralateral previa, deterioro de la función renal en riñón contralateral por alguna otra enfermedad benigna y tumor de Wilms unilateral con nefroblastomatosis hiperplásica. También esta indicada en pacientes con alto riesgo de tumor metacrónico como los pacientes con aniridia, Sx de Beckwith-Wiedemann y hemihipertrofia debido a su incidencia alta de restos nefrogénicos. La cirugía preservadora de nefronas no se recomienda en TW unilateral y riñón contralateral sano por alto riesgo de recidiva y justificado en que no hay mayor incidencia de ERCT al haber realizado nefrectomía. Posterior a una nefrectomía, los pacientes pediátricos presentan un incremento compensatorio de la TFG que equivale al 75% de la función en pacientes con ambos riñones, manteniéndose así por 30 años y posteriormente comienza a disminuir 1.5 ml/min/1.73 m² por año lo que da margen a prevenir ERCT por 50 años más, datos suficientes para no justificar este procedimiento en pacientes con afección unilateral. ⁽³⁵⁾

Al hacer enucleación se puede derramar el tumor (27%) y convertirse en estadio II, asimismo, si se deja tumor macroscópico residual se convierte en estadio III que ameritaría radioterapia y por ende frustrar las ventajas de la cirugía preservadora de nefronas. Por lo tanto, solo se recomienda esta técnica quirúrgica en lesiones benignas o TW bilateral en quienes la heminefrectomía no es posible y se ha descartado la presencia de anaplasia. ⁽³⁶⁾

Las complicaciones postquirúrgicas más frecuentes son en primera instancia la fistula urinaria, la cual resuelve de manera conservadora en la mayoría de los casos y posteriormente la necrosis tubular aguda por disminución en la masa renal. ⁽³⁷⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Conocer la evolución de pacientes con diagnóstico de Tumor de Wilms bilateral tratados en el Hospital Infantil de México en los últimos 10 años y correlacionar el parénquima renal residual posterior a la cirugía preservadora de nefronas con la aparición de enfermedad renal crónica y otras comorbilidades como la hipertensión arterial sistémica.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la prevalencia de enfermedad renal crónica e hipertensión arterial sistémica en pacientes con tumor de Wilms bilateral operados de cirugía preservadora de nefronas y si existe una relación entre el porcentaje de riñón residual para desarrollarlas?

JUSTIFICACIÓN

El tumor de Wilms bilateral afecta hasta el 13% de los pacientes con esta patología. El tratamiento inicial corresponde a administrar quimioterapia neoadyuvante que permita facilitar la reseccabilidad. El tratamiento quirúrgico de elección actualmente es la cirugía preservadora de nefronas y su objetivo es preservar la mayor cantidad de parénquima renal sano y por ende mejorar la morbimortalidad de estos pacientes. Inicialmente este procedimiento se consideraba “experimental”, pero ahora sabemos que es el pilar del tratamiento quirúrgico e involucra diversas técnicas de acuerdo al escenario transoperatorio. El hecho de poder evaluar la función renal mediante tasa de filtrado glomerular de pacientes operados con esta técnica nos podrá permitir hacer un análisis sobre el porcentaje de riñón residual y la cirugía realizada para poder establecer si existe una relación entre estos datos y la morbilidad en la función renal manifestada por enfermedad renal crónica que en algunos casos es terminal.

El poder identificar una relación entre estos datos nos permitirá plantear si existe un porcentaje de resección segura para la función renal del paciente y si existe una técnica quirúrgica específica e ideal para evitar esta complicación sin repercutir en la recaída de la enfermedad primaria. Este último dato es muy importante, sin embargo, la calidad de vida y las comorbilidades propias de la ERCT no dejan de tener un impacto importante en los pacientes supervivientes de TW unilateral y bilateral

OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia de enfermedad renal crónica e hipertensión arterial sistémica de pacientes con diagnóstico de Tumor de Wilms bilateral posterior al tratamiento quirúrgico. (cirugía preservadora de nefronas).

ESPECÍFICOS

- 1- Determinar si existe relación entre el porcentaje de parénquima renal residual posterior a la cirugía preservadora de nefronas con la progresión de la enfermedad renal crónica.
- 2- Determinar si existe relación entre el porcentaje de parénquima renal residual posterior a la cirugía preservadora de nefronas con el desarrollo de hipertensión arterial sistémica
- 3- Conocer la supervivencia global y libre de enfermedad de pacientes con TW bilateral que recibieron tratamiento multimodal (quimioterapia, cirugía, radioterapia).

HIPÓTESIS

El riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica y/o hipertensión arterial sistémica será inversamente proporcional al porcentaje de parénquima renal residual posterior a la cirugía preservadora de nefronas.

MATERIAL Y MÉTODOS

- A. Según el proceso de causalidad o tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información: **RETROSPECTIVO**.
- B. Según el número de una misma variable o el periodo y secuencia del estudio: **TRANSVERSAL**.
- C. Según la intención comparativa de los resultados de los grupos estudiados: **COMPARATIVO**.
- D. Según el control de las variables o el análisis y alcance de los resultados: **DESCRIPTIVO**
- E. De acuerdo con la inferencia del investigador en el fenómeno que se analiza: **OBSERVACIONAL**.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Expedientes de pacientes atendidos en los últimos 10 años (2012-2022) en el Hospital Infantil de México Federico Gómez con diagnóstico de tumor de Wilms bilateral que recibieron tratamiento multimodal.
- Expedientes de pacientes que tengan información completa con especificación en el tipo de cirugía realizada, porcentaje de riñón residual, creatinina o cistatina C para determinar la TFG y que tengan seguimiento posterior al tratamiento.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con tumor de Wilms unilateral u otro tipo de tumor renal.
- Pacientes en quien no se especifique el tipo de cirugía realizada y porcentaje de parénquima renal residual.
- Pacientes que no cuenten con tensión arterial, creatinina o cistatina C.
- Pacientes que perdieron seguimiento.

POBLACION:

La investigación se efectuará en expedientes de pacientes con diagnóstico de Tumor de Wilms bilateral que hayan recibido tratamiento multimodal en el Hospital Infantil de México de Enero 2012 hasta Diciembre 2022.

VARIABLES INDEPENDIENTES

Edad.- Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo, cuantitativa continua

Sexo.- Es el conjunto de las peculiaridades que caracterizan a los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos. Femenino o masculino, cualitativa nominal.

Histología del tumor.- Análisis microscópico de la composición del tumor que otorga características que se dividen en favorables o desfavorables.

VARIABLES DEPENDIENTES

Tasa de filtrado glomerular.- es el volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman, medida en mililitros por minuto, determinada por creatinina o Cistatina C.

Enfermedad renal crónica.- Se define por la tasa de filtrado glomerular menor a 60 ml/min/1.73 m²sc por 3 meses o más y/o la presencia de daño renal que se define por alteraciones anatómicas del parénquima renal determinadas por imagenología o histología y marcadores de daño renal en sangre y orina.

Hipertensión arterial sistémica.- enfermedad crónica, controlable, de etiología multifactorial, se caracteriza por aumento sostenido de la presión arterial sistólica y diastólica por encima de la percentil 90 para la edad o talla.

Cirugía preservadora de nefronas.- Técnica quirúrgica que consiste en reseca el tumor que afecta a uno o ambos riñones preservando el mayor porcentaje de parénquima sano posible.

PROCEDIMIENTO

Se realizó una revisión de expedientes de pacientes con diagnóstico de Tumor de Wilms Bilateral atendidos en el Hospital Infantil de México durante el periodo de enero de 2012 a diciembre de 2022 (10 años); se analizaron variables sociodemográficas y variables propias de la enfermedad (tratamiento multimodal establecido que incluye quimioterapia, cirugía y radioterapia) así como función renal de los pacientes mediante la tasa de filtrado glomerular determinada por creatinina (fórmula de Schwartz) o cistatina C (fórmula de Zappitelli) y la presencia o no de hipertensión arterial sistémica posterior al tratamiento. Se identificaron a los pacientes con enfermedad renal crónica e hipertensión arterial sistémica y se analizaron sus antecedentes y porcentaje de parénquima renal residual posterior al tratamiento quirúrgico.

PLAN DE ANALISIS ESTADÍSTICO

Se recabaron las variables en hoja de recolección de datos de Excel y el análisis estadístico se llevó a cabo a través del programa Statical Package for Social Science (SPSS) 22.

Para el análisis de los resultados se utilizaron medidas de tendencia central (media, mediana, moda).

RECURSOS

RECURSOS HUMANOS:

- Un Investigador (Dr. José Eduardo Portillo Morales)
- Un recolector de datos (Dr. José Eduardo Portillo Morales)
- Dos asesores clínicos (Dr. Pablo Lezama del Valle/Dr. Marco Antonio Murillo Maldonado)
- Un asesor metodológico (Dr. Pablo Lezama del Valle)

RECURSOS FISICOS Y MATERIALES

- Instalaciones del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Expedientes clínicos ubicados en el Archivo Clínico de la Unidad de Documentación en Salud del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Papelería (material impreso), equipo de cómputo, calculadora manual.

RECURSOS FINANCIEROS

No se contó con financiamiento para este estudio.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio de investigación obedeció a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud en México.

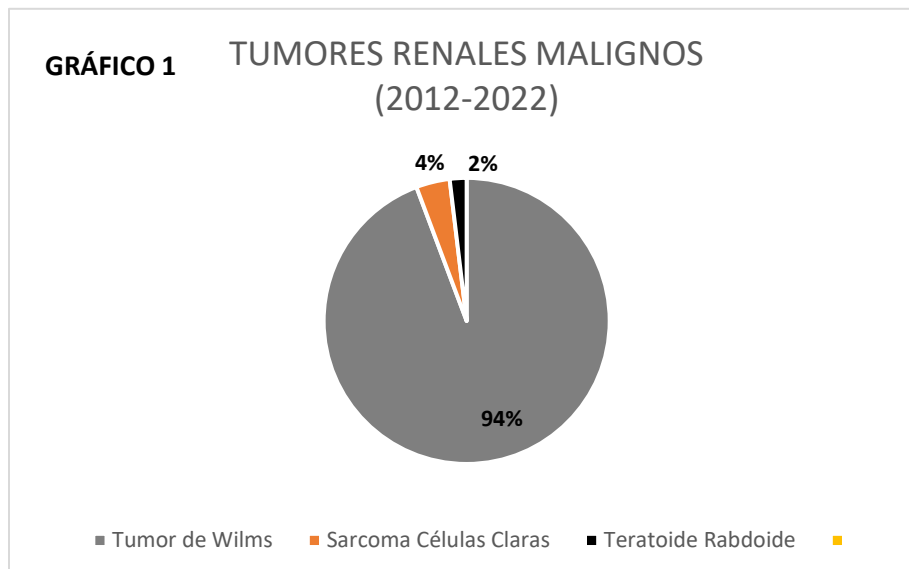
De igual manera se apegó fielmente a la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. La investigación se apegó a las normas dictadas por el Hospital Infantil de México Federico Gómez en materia de investigación para la salud.

El presente estudio no requirió de carta de consentimiento informado ya que se trata de un estudio retrospectivo en expedientes de pacientes donde sólo se realizará revisión de expedientes, sin riesgo para paciente. Se respetó la confidencialidad de la información obtenido en esta investigación.

RESULTADOS

Se realizó la búsqueda en archivo clínico de pacientes con diagnóstico de tumor renal maligno de los últimos 10 años atendidos en el Hospital Infantil de México (01 de Enero de 2012 – 31 de Diciembre de 2022) encontrando un total de 105 pacientes de los cuales 99 tuvieron diagnóstico de tumor de Wilms (**Gráfico 1**), 83 pacientes con afección unilateral y 16 pacientes con afección bilateral, se revisó detalladamente los expedientes de este último grupo para el análisis del estudio; a continuación se muestran los datos demográficos de la población en estudio (**Tabla 1**):

TABLA 1	
	No. Pacientes (%)
SEXO	
Masculino	5 (32%)
Femenino	11 (68%)
EDAD	
Menores de 1 año	1 (6.3%)
1 a 2 años	11 (68.7%)
3 años o más	4 (25%)
ANOMALÍAS GENÉTICAS 6 (37.5%)	
WAGR	2 (12.5%)
Beckwith Wiedemann	2(12.5%)
Sx diferenciación sexual	1 (6.2%)
Pérdida de gen WT1	1 (6.2%)
HISTOLOGÍA	
Favorable	14 (87.5%)
Desfavorable	2 (12.5%)



Los 16 pacientes tuvieron presentación clínica de tumor sincrónico y recibieron tratamiento multimodal el cual se resume en la **Tabla 2**. Todos los pacientes recibieron quimioterapia de acuerdo con el protocolo nacional de tratamiento para tumor de Wilms adaptado del NWTS IV. El tratamiento quirúrgico que se realizó a toda la población fue la cirugía preservadora de nefronas, sin embargo, algunos pacientes ameritaron nefroureterectomía radical de algún riñón. La mayoría de los pacientes recibió quimioterapia neoadyuvante y en quienes fue posible se llevó a cabo resección primaria. Se administró radioterapia a los pacientes con pobre respuesta a QT neoadyuvante, recaídas o histología desfavorable.

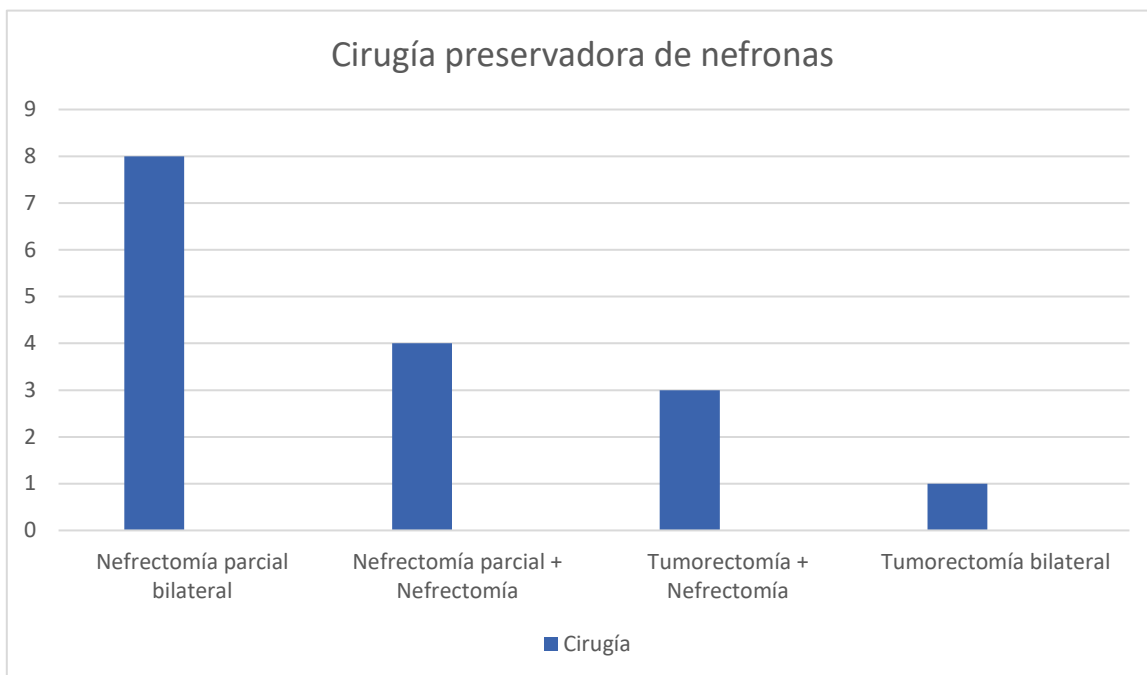
Tabla 2.

	QUIMIOTERAPIA NEO-ADYUVANTE	ESQUEMA QT	CIRUGÍA	RADIOTERAPIA	METÁSTASIS AL DIAGNÓSTICO	HISTOLOGÍA	RECAÍDA	VIGILANCIA (AÑOS)
1	✓	B	NSS *			HF		4
2	✓	B	NSS *	✓		HF	RI	3
3	✓	B	NSS + NF*	✓	P	HF		2
4	✓	B	NSS	✓		HF		3
5	✓	B	NSS		P	HF		3
6	✓	B	NSS + NF*			HF	RD	7
7		A	NSS/ NFb*			HF		6
8	✓	B	NSS			HF		4
9	✓	B	NSS			HF		4
10	✓	C	NSS	✓	P	HDF	RD, P	Defunción
11		C	NSS + NF*	✓		HF	RD	7
12		B	NSS + NF*	✓		HF		10
13	✓	B	NSS + NF*	✓		HF	RD	7
14	✓	B	NSS + NF			HF		7
15	✓	C	NSS*	✓		HDF	RI	Tratamiento
16	✓	B	NSS			HF		9

- **Esquema A:** 18 Semanas (Vincristina, Actinomomicina-D)
- Esquema B:** 24 semanas (Vincristina, Actinomomicina-D, Doxorubicina)
- Esquema C:** 24 semanas (Vincristina, Actinomomicina-D, Doxorubicina, Ciclofosfamida, Etopósido).
- **NSS:** "Nephron Sparing Surgery" (Cirugía preservadora de nefronas), **NF:** Nefroureterectomía radical, **NFb:** NF bilateral
- HF:** Histología favorable, **HDF:** Histología desfavorable, **RD:** Riñón derecho, **RI:** Riñón izquierdo, **P:** pulmón
- * Mas de un procedimiento quirúrgico

Se muestra a continuación (**Tabla 3.**) el tipo de cirugía preservadora de nefronas que se realizó; 9 pacientes ameritaron más de una intervención quirúrgica y se tuvo que realizar nefroureterectomía radical unilateral de manera inicial o después en 7 pacientes, una paciente con antecedente de nefrectomía inicial presentó recaída en el riñón residual y no fue posible llevar a cabo cirugía preservadora de nefronas ameritando nefrectomía del contralateral también.

Tabla 3.



El porcentaje mínimo de parénquima renal residual posterior a una nefrectomía parcial fue del 50%, de lo contrario se realizó nefrectomía. Se muestra en la **Tabla 4** dicho porcentaje y su equivalencia en unidades renales.

Tabla 4

PACIENTE	% RESIDUAL RIÑÓN DERECHO	% RESIDUAL RIÑÓN IZQUIERDO	UNIDAD RENAL
1	50	70	1.2
2	60	50	1.1
3	80	0	0.8
4	60	90	1.5
5	60	60	1.2
6	50	0	0.5
7	0	0	0
8	60	60	1.2
9	60	90	1.5
10	70	90	1.6
11	75	0	0.7
12	0	90	0.9
13	0	70	0.7
14	90	0	0.9
15	60	60	1.2
16	50	70	1.2

➤ **Unidad renal:** ej. 2 riñones = 2.0 unidad renal, 1 riñón = 1.0 unidad renal

De los 16 pacientes, 14 se encuentran en vigilancia, 1 en tratamiento actual por recaída y otra paciente falleció a los 6 meses de tratamiento la cual tenía recaída. (Tabla 2).

Las comorbilidades que se analizaron fueron la hipertensión arterial sistémica y la función renal; de los 16 pacientes solo uno presentó tasa de filtrado glomerular (TFG) disminuida al diagnóstico y 7 pacientes con hipertensión inicial, posterior al tratamiento 9 pacientes persistieron/debutaron con HAS de los cuales todos tuvieron adecuado control con antihipertensivos. Nueve pacientes cursaron con disminución de la TFG posterior al tratamiento; 5 pacientes KDIGO II, 3 pacientes KDIGO III y solo una paciente con ERCT (KDIGO V) secundario a nefrectomía bilateral que se trató inicialmente con hemodiálisis y actualmente ya con trasplante renal de donador vivo relacionado. A continuación, se muestra la correlación del porcentaje de parénquima renal residual (interpretado como unidad renal) de cada paciente con su función renal y la presencia o no de HAS. (Tabla 5)

Tabla 5.

PACIENTE	% RESIDUAL RD	% RESIDUAL RI	EQUIVALENTE DE UNIDAD RENAL	ESTADIO KDIGO	HAS
1	50	70	1.2	II	
2	60	50	1.1	II	✓
3	80	0	0.8	III	✓
4	60	90	1.5	I	✓
5	60	60	1.2	I	✓
6	50	0	0.5	II	✓
7	0	0	0	V	
8	60	60	1.2	I	
9	60	90	1.5	I	
10	70	90	1.6	II	
11	75	0	0.7	III	✓
12	0	90	0.9	I	
13	0	70	0.7	II	
14	90	0	0.9	III	✓
15	60	60	1.2	I	✓
16	50	70	1.2	I	✓

La **Tabla 6.** muestra las características de la población con ERC clínicamente significativa (KDIGO III o más).

Tabla 6.

TABLA: CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON ERC AVANZADA						
PACIENTE	ALTERACIONES GENÉTICAS	NEFRECTOMIA RADICAL INICIAL	UNIDAD RENAL	RT	KDIGO	PROGRESIÓN ERC**
1	NO	NO	0.8	SI	IIIB	1 MES
2	NO	SI	0 *	NO	V	6 AÑOS
3	NO	SI	0.7	SI	IIIB	1 AÑO 7 MESES
4	WAGR	SI	0.9	NO	IIIB	2 AÑOS 4 MESES

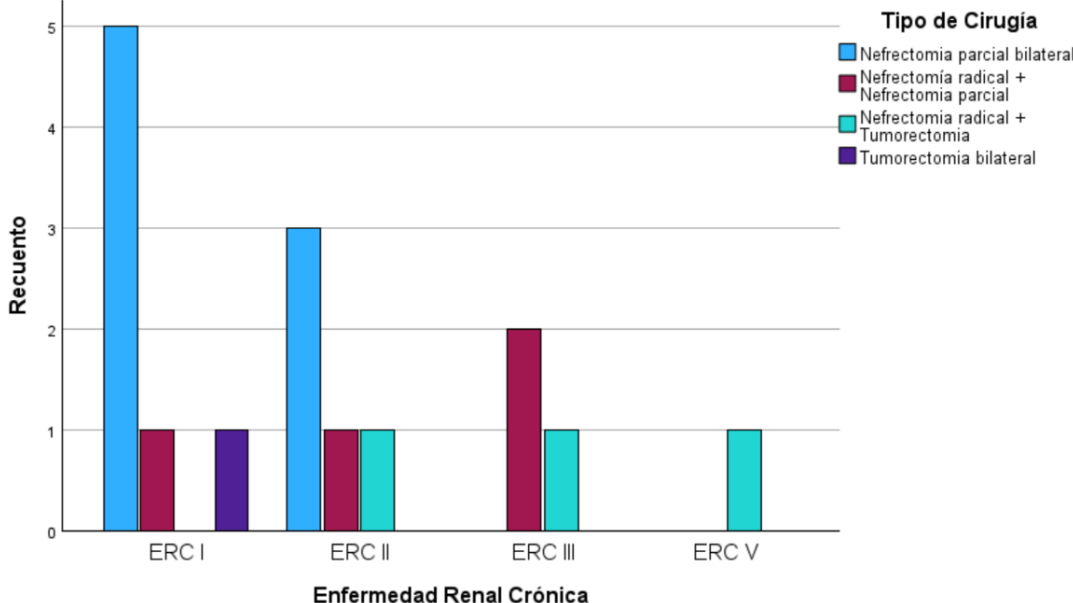
*Nefrectomía bilateral → ameritó trasplante renal

**Tiempo entre cirugía y progresión a ERC KDIGO III o más

Tabla 7.

MORBILIDAD DE PACIENTES CON SÍNDROMES GENÉTICOS POSTERIOR AL TRATAMIENTO.			
PACIENTE	ALTERACIÓN GENÉTICA	HAS	ESTADIO KDIGO
1	Sx. de diferenciación sexual XY	NO	II
2	Beckwith Wiedemann	SI	II
3	Beckwith Wiedemann	NO	II
4	WAGR	SI	III
5	WAGR	SI	I
6	mutación WT1	SI	I

En la **Tabla 8.** se muestra la cantidad de pacientes y el grado de ERC de acuerdo con la cirugía realizada.



DISCUSIÓN

Se obtuvieron datos de 16 pacientes con diagnóstico de Tumor de Wilms bilateral sincrónico los cuales recibieron tratamiento multimodal (Quimioterapia, cirugía preservadora de nefronas, radioterapia) en el Hospital Infantil de México en los últimos 10 años, 13 pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante y en 3 pacientes se llevó a cabo la resección primaria. La incidencia del tumor de Wilms bilateral fue del 16% lo cual es mayor en comparación por lo reportado por Ehrlich et. al en 2017 (13%).⁽³⁸⁾

Se realizó cirugía preservadora de nefronas en todos los pacientes, sin embargo, algunos pacientes ameritaron nefrectomía de un riñón y cirugía preservadora de nefronas en el contralateral. Dentro de la cirugía preservadora de nefronas se realizaron los siguientes procedimientos quirúrgicos: 1) Nefrectomía parcial bilateral (7 pacientes), 2) Nefrectomía radical unilateral + nefrectomía parcial contralateral (5 pacientes), 3) Nefrectomía radical + tumorectomía contralateral (3 pacientes) y 4) tumorectomía (enucleación) bilateral (1 paciente). Nueve pacientes requirieron más de una intervención quirúrgica.

De los 16 pacientes, 7 ameritaron nefroureterectomía radical unilateral (43%) que coincide con lo reportado en la literatura⁽³³⁾, sin embargo, cabe resaltar que solo se realizó de manera inicial en 5 pacientes (33%).

Seis pacientes presentaron recaída de la enfermedad, 3 de estos con antecedente de nefrectomía parcial bilateral, 2 con nefrectomía radical + parcial contralateral y uno solamente con antecedente de nefrectomía radical + tumorectomía contralateral. La tumorectomía solo se recomienda en pacientes en quien no es posible realizar la nefrectomía parcial por el riesgo de dejar tumor residual (30%) y por ende favorecer la recaída, dato que coincide con nuestra serie ya que 1 de los 4 pacientes en quien se realizó esta técnica quirúrgica por si sola o combinada presentó recaída⁽³⁶⁾.

El seguimiento de los pacientes fue en promedio de 5 años (1-11 años), siendo el mínimo de un año para pacientes con reciente diagnóstico y todos continúan con seguimiento hasta el momento excepto la paciente que falleció, de los otros 15 pacientes una esta en tratamiento actual por recaída y el resto se encuentra en vigilancia. Con estos datos se pudo estimar una supervivencia global de 93.7% y una supervivencia libre de enfermedad del 62.5%, que comparando con lo reportado por el SIOP 9 se estimó una supervivencia global mayor (93.7% vs 85%) y una supervivencia libre de enfermedad menor (62.5% vs

80.5%)⁽³⁹⁾, sin embargo, todos estos pacientes con recaída fueron tratados nuevamente y actualmente se encuentran en vigilancia, excepto la paciente que falleció.

Por definición todos los pacientes de la serie tienen Enfermedad Renal Crónica ya que su anatomía renal se ha alterado por la presencia del tumor y secundariamente por la disminución del parénquima renal posterior a la cirugía, catalogándose como KDIGO I a todos los que presentan una TFG normal (>90 ml/min). Sin embargo, el estadio que más relevancia clínica adquiere es el KDIGO III (<60 ml/min), ya que a partir de aquí los pacientes presentan un desequilibrio en la homeostasis hidroelectrolítica con manifestaciones clínicas y bioquímicas que aumentan la morbimortalidad y presentan un deterioro más rápido de la función renal. De los 16 pacientes, cuatro (25%) presentaron una TFG <60 ml/min la cual se desarrolló en un promedio de 2 años y medio posterior a la intervención quirúrgica y solo uno se catalogó con enfermedad renal crónica terminal (<15 ml/min) secundario a nefrectomía radical bilateral ameritando inicialmente terapia renal sustitutiva con hemodiálisis y actualmente ya con trasplante renal de donador vivo relacionado. Del resto de los pacientes 5 se encuentran en estadio II y 6 pacientes en estadio I (TFG normal). Todo esto permite determinar una prevalencia del 6.2% para ERCT en pacientes operados de cirugía preservadora de nefronas por tumor de Wilms bilateral comparado con el 12% que se reporta en la literatura.⁽⁴⁰⁾

De los 16 pacientes, 6 presentaron algún síndrome genético y 4 de ellos presentaron deterioro de la función renal (50%). Esta asociación entre TWB + Síndrome genético con mayor riesgo de ERC ya se ha descrito previamente.⁽³¹⁾

La técnica quirúrgica que más se asoció con ERC fue la nefrectomía unilateral + tumorectomía contralateral, presentándose dicha comorbilidad en todos los pacientes intervenidos de esta manera (3/3), la nefrectomía parcial bilateral fue la cirugía que más se realizó y el 50% de los pacientes desarrolló cierto grado de ERC. Esta asociación no fue estadísticamente significativa ($p < 0.15$).

El factor más importante descrito que aumenta el riesgo de ERCT en pacientes con TWB es la disminución del parénquima renal, por lo tanto, la nefrectomía es la técnica quirúrgica que más impacto tiene; De los 9 pacientes catalogados como KDIGO II o más (TFG <90 ml/min), 7 tenían el antecedente de nefrectomía radical (87%), y solo 1 paciente nefrectomizado tienen TFG normal, por lo tanto se infiere que el porcentaje de parénquima renal residual es inversamente proporcional con el riesgo de desarrollar ERC;

de los 6 pacientes que tienen TFG normal (KDIGO I), 5 tenían ambos riñones y todos (incluidos el único paciente con nefrectomía) cuentan con un mínimo de 50% de parénquima renal en alguna de las unidades renales o el equivalente a 1.0 unidad renal sumando las 2 masas renales residuales. Específicamente todos los pacientes con ERC clínicamente significativa (KDIGO III o más) tuvieron antecedente de nefrectomía radical unilateral (bilateral en el caso de la paciente con trasplante renal actual) y traducido en unidad renal todos tuvieron menos de 1.0, esto correlaciona con lo publicado por Takaharu Oue en 2014 ⁽⁴¹⁾.

Tomando en cuenta todo esto se puede inferir que el parénquima mínimo residual de un riñón para conservar una TFG adecuada es 50% o el equivalente a una unidad renal (1.0) tomando en cuenta ambos riñones residuales y que cifras porcentuales menores a este corte se pueden comportar como pacientes nefrectomizados.

Posterior al tratamiento 8 pacientes tuvieron hipertensión arterial sistémica, todos controlada adecuadamente con medicamentos, 3 de ellos con ERC. La prevalencia de HAS en el paciente intervenido de cirugía preservadora de nefronas es del 50%.

Se analizó de manera específica a los 4 pacientes con ERC clínicamente significativa (KDIGO III o más); todos tienen menos de 1.0 unidad renal, el 75% tiene antecedente de nefrectomía unilateral y un paciente tiene síndrome genético. El tiempo en que progresó la ERC fue muy variable entre los pacientes (1 mes – 6 años), llama la atención que el paciente que presentó progresión rápida de la enfermedad (1 mes) no tuvo inicialmente antecedente de nefrectomía por lo que traduce que esta comorbilidad está influida por otros factores como la hiperfiltración aparte del parénquima renal residual.

CONCLUSIONES

La incidencia del tumor de Wilms bilateral en el hospital infantil de México es del 16%, todos los pacientes reciben tratamiento multimodal a base de quimioterapia, cirugía y radioterapia en algunos casos.

Con esta modalidad de tratamiento los resultados han sido favorables en los últimos 10 años ya que se logró estimar una supervivencia global del 93%, similar e incluso mas alta que centros de referencia internacional.

La supervivencia libre de enfermedad se determinó en 62%, sin embargo todos los pacientes recibieron tratamiento y actualmente 14 de los 16 pacientes se encuentran en vigilancia lo cual podría estimar una supervivencia post-recaída mayor.

La hipertensión arterial sistémica puede aparece en misma frecuencia antes o después del tratamiento y se controla fácilmente.

La prevalencia de ERCT en pacientes con tumor de Wilms operados de cirugía preservadora de nefronas es solo del 6%, en total 4 de 16 pacientes (25%) presentó deterioro de la función renal de manera significativa (ERC KDIGO III) y no se relacionó con alguna técnica específica de la cirugía preservadora de nefronas.

La nefrectomía si tuvo relación con la progresión de la insuficiencia renal, por lo tanto, se recomienda siempre administrar quimioterapia neoadyuvante en pacientes con afección extensa de una masa renal para tratar de evitarla. La cirugía preservadora de nefronas mediante nefrectomía parcial bilateral es la técnica que mas parénquima puede llevar a preservar sin riesgo de dejar tumor residual (tumorectomía) y siempre se debe evitar reseca mas del 50% de una unidad renal.

En pacientes con parénquima renal residual equivalente a un riñón (equivalente de 1.0 unidad renal) esta relacionado con tasas de filtrado glomerular >90 ml/min y por ende disminuye el riesgo de ERCT ya que no se pueden controlar factores genéticos ni fisiológicos como la hiperfiltración.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Fecha	Abril- mayo 2020	Junio- agosto 2020	Sept - dic 2020	Enero- marzo 2022	Abril- mayo 2022	Junio- sept 2022	Oct- dic 2022	Enero- abril 2023
Elección del tema.								
Elaboración del protocolo								
Recopilación de datos								
Captura de información								
Análisis estadístico								
Resultados y discusión.								
Conclusiones y presentación.								

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) González Cárdenas, J. M., Ruiz Abad, G. M., Vicuña Carbaca, V. X., Jaramillo Acosta, A. P., & Ludizaca González, D. P. (2022). Tumor de Wilms. *RECIMUNDO*, 6(suppl 1), 164-171. junio.2022.164-171
- (2) Zantinga, A.R.; Coppes, M.J.: "Max Wilms (1867-1918): the man behind the eponym". *Med. Pediatr. Oncol.*, 20: 515, 2002
- (3) Dome JS , Perlman EJ , Ritchey ML; et al. Renal tumors. *Pediatric oncology*. 2006
- (4) Grundy PE, Green DM, Coppes MJ, et al: Renal tumors, in Pizzo PA, Poplack DG (eds): *Principles and Practice of Pediatric Oncology* (ed 8). Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2020, pp 663-685
- (5) Beckwith JB, Palmer NF: Histopathology and prognosis of Wilms tumor. *Cancer* 41:1937-1948, 2018
- (6) Rivera MN, Haber DA. Wilms' tumor: connecting tumorigenesis and organ development in the kidney. *Nat Rev Cancer* 2015; 5: 699-712
- (7) Dome JS, Huff V. Wilms tumor predisposition. *GeneReviews*. University of Washington, Seattle; 2016
- (8) Hernández Fernández R. El tumor de Wilms. Un paradigma de heterogeneidad genética, *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, ciudad de la Habana, Cuba, 2021:10(2)213-223
- (9) Osorio M. et al, Tumor de Wilms bilateral Presentación de un caso y revisión bibliográfica, *Casos Clínicos, Anales de Radiología México*, 2011;2:121-126
- (10) Chintagumpala , & Muscal , JA. Presentation , diagnosis and staging of Wilms tumor. [Online]. [cited 2022 may 10. Available from: [https://ezproxy.ucimed.com:2055/contents/presentation-diagnosis-and-staging-of-wilms-tumor?search=wilms tu-mot&source=-search_result&selectedTitle=1~95&usage_type=default&display_rank=1](https://ezproxy.ucimed.com:2055/contents/presentation-diagnosis-and-staging-of-wilms-tumor?search=wilms%20tu-mot&source=-search_result&selectedTitle=1~95&usage_type=default&display_rank=1)
- (11) Vujanac GM, Harms D, Sandstedt B, Weirich A, de Kraker J, Delemarre JF. New definitions of focal and diffuse anaplasia in Wilms tumor: the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) experience. *Med Pediat Oncol*, 32(5):317-23, 2019.
- (12) Fariñas, M., Amparo, Hamadou, Blanco, P., Manuel, Landeau, C, Ibrahim, L. Características clinicoterapéuticas de niños y adolescentes con neoplasias renales. [Online].; 2019
- (13) Quirós Mata, M , & Gamboa-Chavez, A. Y. Tumor de Wilms en niños de Costa Rica. 2018

- (14)Gómez-Piña, Juan José, & Flores-Azamar, Alejandro Manfredo. (2019). Tumor de Wilms. *Medicina interna de México*, 35(1), 177-182. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i1.2110>
- (15)Owens CM, Veys PA, Pritchard J, et al. Role of chest computed tomography at diagnosis in the management of Wilms' tumor: a study by the United Kingdom Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2012;20:2768-73.
- (16)Seyed-Ahadi MM, Khaleghnejad-Tabari A, Mirshemirani A, et al. . Wilms' tumor: a 10 year retrospective study. *Arch Iran Med* 2007;10:65–9
- (17)Tratamiento del tumor de Wilms y otros tumores renales infantiles (PDQ®)– Versión para pacientes – NCI [Internet]. [citado 16 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/tipos/rinon/paciente/tratamiento-wilms-pdq#_297.
- (18)van den Heuvel-Eibrink MM, Hol JA, Pritchard-Jones K, et al.: Position paper: Rationale for the treatment of Wilms tumour in the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 protocol. *Nat Rev Urol* 14 (12): 743-752, 2017.
- (19)Gow KW, Barnhart DC, Hamilton TE, et al.: Primary nephrectomy and intraoperative tumor spill: report from the Children's Oncology Group (COG) renal tumors committee. *J Pediatr Surg* 48 (1): 34-8, 2013
- (20)Kieran K, Anderson JR, Dome JS, et al.: Lymph node involvement in Wilms tumor: results from National Wilms Tumor Studies 4 and 5. *J Pediatr Surg* 47 (4): 700-6, 2012.
- (21). Rutigliano DN, Kayton ML, Steinherz P, et al.: The use of preoperative chemotherapy in Wilms' tumor with contained retroperitoneal rupture. *J Pediatr Surg* 42 (9): 1595-9, 2007.
- (22). Graf N, Tournade MF, de Kraker J: The role of preoperative chemotherapy in the management of Wilms' tumor. The SIOP studies. *International Society of Pediatric Oncology. Urol Clin North Am* 27 (3): 443-54, 2000.
- (23)Zahir M, Alidousti A, Kajbafzadeh AM, Arshadi H, Kompani F, Hajivalizadeh S, Zolbin MM, Ghohestani SM, Amirzargar H, Hekmati P. Current status and future perspectives of wilms tumor treatment in Iran. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023 Apr 18;85(5):1425-1429. doi: 10.1097/MS9.0000000000000671. PMID: 37228963; PMCID: PMC10205375.
- (24)Fernandez CV, Perlman EJ, Mullen EA, et al.: Clinical Outcome and Biological Predictors of Relapse After Nephrectomy Only for Very Low-risk Wilms Tumor: A

- Report From Children's Oncology Group AREN0532. *Ann Surg* 265 (4): 835-840, 2017.
- (25) Hospital Infantil de México Federico Gómez, Protocolo de tratamiento para tumor de Wilms adaptado del NWTS IV, Guías de manejo (2013)
- (26) Ritchey ML, Shamberger RC, Hamilton T, et al.: Fate of bilateral renal lesions missed on preoperative imaging: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Urol* 174 (4 Pt 2): 1519-21; discussion 1521, 2005
- (27) Gow KW, Barnhart DC, Hamilton TE, et al.: Primary nephrectomy and intraoperative tumor spill: report from the Children's Oncology Group (COG) renal tumors committee. *J Pediatr Surg* 48 (1): 34-8, 2013
- (28) Powis M, Messahel B, Hobson R, et al.: Surgical complications after immediate nephrectomy versus preoperative chemotherapy in non-metastatic Wilms' tumour: findings from the 1991-2001 United Kingdom Children's Cancer Study Group UKW3 Trial. *J Pediatr Surg* 48 (11): 2181-6, 2013
- (29) Grundy PE, Green DM, Dirks AC, et al.: Clinical significance of pulmonary nodules detected by CT and Not CXR in patients treated for favorable histology Wilms tumor on national Wilms tumor studies-4 and -5: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 59 (4): 631-5, 2012
- (30) Ren HM, Liao MQ, Tan SX, et al. . Global, regional, and national burden of cancer in children younger than 5 years, 1990-2019: analysis of the global burden of disease study 2019. *Front Public Health* 2022;10:910641
- (31) Breslow NE, Collins AJ, Ritchey ML, et al.: End stage renal disease in patients with Wilms tumor: results from the National Wilms Tumor Study Group and the United States Renal Data System. *J Urol* 174 (5): 1972-5, 2005.
- (32) End stage renal disease in patients with Wilms tumor: results from the National Wilms Tumor Study Group and the united States Renal Data System. *J urol* 2005;174(5):1972-1975
- (33) Cozzi DA, Zani A: Nephron-sparing surgery in children with primary renal tumor: indications and results. *Semin Pediatr Surg* 15 (1): 3-9, 2006.
- (34) Ritchey ML, Pringle KC, Breslow NE, et al.: Management and outcome of inoperable Wilms tumor. A report of National Wilms Tumor Study-3. *Ann Surg* 220 (5): 683-90, 2014

- (35) Scalabre A, Bergeron C, Brioude F, et al.: Is Nephron Sparing Surgery Justified in Wilms Tumor With Beckwith-Wiedemann Syndrome or Isolated Hemihypertrophy? *Pediatr Blood Cancer* 63 (9): 1571-7, 2016.
- (36) Green DM: The treatment of stages I-IV favorable histology Wilms' tumor. *J Clin Oncol* 22 (8): 1366-72, 2004.
- (37) Ritchey ML, Shamberger RC, Haase G, et al.: Surgical complications after primary nephrectomy for Wilms' tumor: report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Am Coll Surg* 192 (1): 63-8; quiz 146, 2001
- (38) Shamberger RC, Anderson JR, Breslow NE, et al.: Long-term outcomes for infants with very low risk Wilms tumor treated with surgery alone in National Wilms Tumor Study-5. *Ann Surg* 251 (3): 555-8, 2010
- (39) Ehrlich PF, Chi YY, Chintagumpala M, et al. Results of the First Prospective Multi-Institutional Treatment Study in Children With Bilateral Wilms Tumor (Aren0534): A Report From the Children's Oncology Group. Philadelphia: Press; 2017.
- (40) Dana W. Giel, Mark A. Williams, et al. Renal Function Outcomes in patients treated with Nephron Sparing Surgery for bilateral Wilms Tumor, *the journal of urology* 178, 1786-1790, 2007.
- (41) Takaharu Oue, Tsugumicho Koshinaga, et. al, Bilateral Wilms Tumors treated according to the Japan Wilms Tumor Study Group Protocol, *Pediatr Blood Cancer* 61, 1184-1189, 2014

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Nuestra principal limitación en este estudio es el acceso a la totalidad de los expedientes, ya que es posible que no todos los pacientes estén representados en este estudio debido periodo activo de la pandemia por COVID-19 en el cual se perdió seguimiento de muchos pacientes en nuestra institución, asimismo hubo expedientes incompletos los cuales se complementaron con información obtenida en el expediente electrónico; esta combinación puede favorecer una transcripción errónea de la información de los pacientes. Hace falta una estandarización en la evaluación de la función renal de los pacientes ya que no todos contaban con nivel de creatinina C, la cual es mas específica en la edad pediátrica.