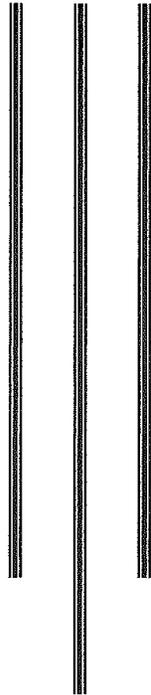


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



Supervivencia de pacientes  
pediátricos con tumor de Wilms  
bilateral en Hospital Infantil de  
México "Federico Gómez" en el  
periodo 2013 a 2018

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:

ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

Dra. Yazmín Aidee Gómez  
Domínguez



TUTOR:  
Dr. Marco Antonio Murillo Maldonado



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2020



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



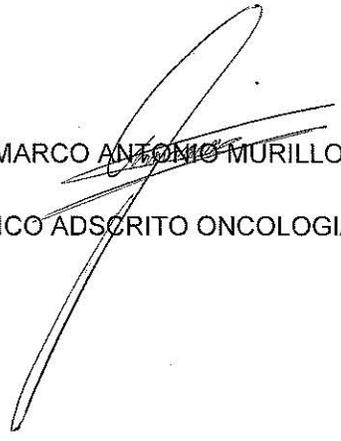
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.

DR SARBELIO MORENO ESPINOSA  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO



DR. MARCO ANTONIO MURILLO MALDONADO  
MEDICO ADSCRITO ONCOLOGIA PEDIATRICA

## ÍNDICE

	Página
a. Resumen	5
b. Antecedentes	6
c. Planteamiento del problema	16
d. Justificación	17
e. Objetivos	19
f. Hipótesis	20
g. Material y métodos	21
h. Criterios de selección de la muestra	21
i. Definición de variables	22
j. Descripción general del estudio	26
k. Consideraciones éticas	27
l. Resultados y análisis estadístico	28
m. Discusión	32
n. Conclusión	35
p. Cronograma de actividades	36
o. Bibliografía	37

## **DEDICATORIA**

Agradezco a Dios por bendecirme y guiarme a lo largo de mi vida.

Agradezco a mis padres Gregorio Gómez Chávez (+), María Elena Domínguez Vázquez por ser mi motor día con día, por ser un ejemplo a seguir y estar conmigo siempre apoyándome en todo momento, mis triunfos son para ustedes.

Agradezco a mis hermanos por ayudarme a mantenerme firme y darme ánimos constantes.

Agradezco a mis maestros Dr. Juárez, mi asesor de tesis Dr. Marco Murillo, y a todos los que forman parte del equipo de Oncología pediátrica, por tenerme paciencia, compartir sus enseñanzas y por formar parte de este sueño.

Agradezco a mis pacientes que han ayudado a contribuir con mi aprendizaje día con día, sin ustedes nada de esto sería posible.

## RESUMEN

El tumor de Wilms (TW) representa la neoplasia renal maligna más frecuente en menores de 15 años, afectando a uno de cada 10.000 niños, la incidencia de bilateralidad ocurre hasta en un 10% de los casos, siendo más habitual y de mejor pronóstico la forma sincrónica que la metacrónica, el pronóstico también está condicionado desfavorablemente por la presencia de metástasis a distancia y por la histología tumoral anaplásica. El objetivo del manejo terapéutico en el TW bilateral presenta el desafío de reseca la neoplasia maligna conservando el parénquima renal con el objetivo de lograr la conservación de la función renal, evitando la recidiva tumoral y los efectos adversos como insuficiencia renal aguda o complicaciones cardiovasculares como hipertensión arterial secundaria.

Es conocido que el tumor de Wilms bilateral tiene altas tasa de supervivencia entre 80% a 90% de acuerdo a lo reportado en la literatura, en nuestra población se desconocen estas tasas, motivo por el cual surge el cuestionamiento para conocer la tasa de supervivencia en nuestra población, determinar el tipo histológico, variables demográficas, así como las principales secuelas que presentan en cuanto a la función renal y cardiaca siendo secundario al manejo quimioterapéutico, complicación quirúrgicas o complicaciones per se del tumor, siendo nuestro principal objetivo comparar los resultados con lo reportado en la literatura en el resto del mundo.

## ANTECEDENTES

El tumor de Wilms (TW) representa la neoplasia renal maligna más frecuente en menores de 15 años, la mayor parte aparecen en los primeros cinco años de vida, principalmente entre los tres y los cuatro años, afecta a uno de cada 10,000 niños y representa el 5% de todos los cánceres infantiles.<sup>2</sup>

La incidencia de tumores renales en los Estados Unidos es de 7.1 casos por millón de niños menores de 15 años. La incidencia nacional total se ha estimado en 600 casos por año en el base al Children's Oncology Group (COG). Se reporta que es más alta en poblaciones negras y menor en asiáticos.<sup>1,2</sup>

La incidencia de bilateralidad ocurre hasta en un 10% de los casos, siendo más habitual y de mejor pronóstico la forma sincrónica (afectación simultánea de ambos riñones, que representa a su vez el 4-6 % de todos los tumores de Wilms) que la forma metacrónica (recidiva de la enfermedad con afectación del riñón contralateral, que representa el 2-3 % del total).<sup>3</sup>

La proporción hombre: mujer es de 0.92: 1.00 para aquellos con enfermedad unilateral y 0.60: 1.00 para aquellos con enfermedad bilateral.<sup>2</sup>

El tumor se presenta en una etapa más temprana en niños, con una edad media al diagnóstico con enfermedad unilateral de 41.5 meses comparado con 46.9 meses entre las niñas.<sup>2</sup>

La edad media al diagnóstico para quienes se presentan con enfermedad bilateral es de 29.5 meses para los niños y 32.6 meses para las niñas.<sup>2</sup>

El tumor de Wilms es un tumor embrionario maligno de estirpe mesodérmica que se origina en el riñón, probablemente por una proliferación anormal del blastema metanéfrico, precursor del tejido renal normal definitivo, aunque histológicamente pueden contener restos tisulares como músculo esquelético, cartílago y epitelio escamoso.<sup>4</sup>

El tejido tumor de Wilms suele ser de color canela pálido, suave y friable, y se disemina fácilmente con la ruptura capsular o durante la disección gruesa, puede tener apariencia de hemorragia y necrosis y no es infrecuente que afecte a la vena renal, y puede extenderse hasta la vena cava inferior hasta llegar a la aurícula derecha

El nefroblastoma clásico se compone de proporciones variables de tres patrones: blastemal, estromal y epitelial, a menudo recapitulando varias etapas del desarrollo renal normal. Las células blásticas son pequeñas células azules indiferenciadas que pueden estar dispuestas en patrones difusos, simulando estructuras epiteliales como glomérulos y túbulos, la zona nefrogénica normal es comúnmente vista.<sup>5</sup>

La diferenciación estromal suele manifestarse como células de huso inmaduro músculo esquelético, cartílago, osteoide o grasa. Tumores monofásicos blastemales son a menudo altamente invasivos y pueden aumentar el diagnóstico diferencial de otros tumores de células pequeñas, redondas y azules como tumores neuroectodérmicos primitivos, neuroblastoma y linfoma.<sup>5</sup>

De manera similar, los TW estromales no diferenciados monofásicos pueden simular sarcomas primarios tales como sarcoma de células claras o sarcoma sinovial. Otros TW estromales muestran un predominio de diferenciación musculoesquelético que varía de bien diferenciada, (rabdomiomatoso) a mal diferenciado (rabdomioblástico).<sup>5</sup>

Los tumores que carecen de crecimiento nodular sólido pero que contienen elementos nefrógenos inmaduros dentro de sus septos, se designan Nefroblastoma diferenciado quístico parcialmente. Otros contienen solo tipos de células maduras y son clasificados como nefroma quístico (NC). CPDN y CN son curables solo con cirugía, y anteriormente se pensaba que representaba el extremo más favorable del espectro de tumor de Wilms.<sup>6,7</sup>

Los criterios para el diagnóstico de anaplasia incluye: la identificación de núcleos con un diámetro al menos 3 veces superior al de las células adyacentes; hiper cromasia de las células agrandadas proporciona evidencia de un mayor contenido de cromatina; y la presencia de figuras mitóticas multipolares.<sup>7</sup>

La frecuencia de la anaplasia es aproximadamente del 8% y se correlaciona con la edad del paciente. Es raro en los primeros 2 años de vida (2%), y luego aumenta a una tasa relativamente estable de alrededor del 13% en pacientes mayores de 5 años. Es significativamente más frecuente en los afroamericanos que en pacientes caucásicos y más frecuentes en niñas que en niños. <sup>7</sup>

La anaplasia se subcategoriza en subtipos difusos y focales, el diagnóstico de anaplasia focal requiere que las células con los cambios nucleares anaplásicos se limitan a regiones claramente circunscritas dentro del tumor primario, y que estas células no están presentes en ningún sitio fuera del parénquima renal. Los criterios diagnósticos para la anaplasia difusa incluyen cualquiera de los siguientes: presencia de anaplasia en cualquier sitio extrarrenal, incluidos los vasos del seno renal, infiltrados extracapsulares, o metástasis nodales o distantes. Presencia de anaplasia en una muestra de biopsia aleatoria; anaplasia inequívoca en una región del tumor, con un pleomorfismo nuclear extremo que se aproxima a los criterios de anaplasia en otra parte de la lesión; presencia de anaplasia en más de un portaobjetos tumoral. La distinción entre anaplasia focal y difusa demostró ser un pronóstico significativo. <sup>7</sup>

El tumor de Wilms puede diseminarse localmente o por vía hematógena, localmente, el tumor puede extenderse directamente a través de la cápsula renal y más típicamente desarrolla una pseudocápsula inflamatoria durante su crecimiento. El tumor puede crecer directamente en el seno renal o el uréter, también puede crecer por diseminación contigua a través de la vena renal en la VCI (4% a 10%), con rara extensión a la aurícula derecha. Se disemina a los ganglios linfáticos regionales en aproximadamente 15% de los casos.

8

Las metástasis hematógenas son poco frecuentes al diagnóstico (12%), y cuando se presenta con mayor frecuencia afecta al pulmón (80%), al hígado (15%), y, raramente, hueso, médula ósea o cerebro. MRT y CCSK tienen una mayor propensión a Metástasis óseas y cerebrales.

Aproximadamente el 10% de los niños con WT tienen anomalías congénitas, aisladas o como parte de un síndrome de malformación congénita, dentro de éstas se encuentran malformaciones urológicas, aniridia e hemihipertrofia las cuales son más frecuentes en los casos de tumor bilateral que en los unilaterales.<sup>9</sup>

Las tres alteraciones genéticas y epigenéticas predominante en el Tumor de Wilms son: pérdida de WT1, activación de vía de WNT y sobreexpresión de IGF2.

El descubrimiento del gen WT1 fue el resultado de la observación de que los individuos con síndrome de aniridia, anomalías genitourinarias y retraso mental (síndrome WAGR) están en alto riesgo (> 30%) para desarrollar tumor de Wilms. Se mostró que estos pacientes tienen deleciones de línea germinal heterocigota en el cromosoma 11p13, involucrando genes como PAX6, el gen responsable de aniridia, y WT1.<sup>10, 11</sup>

La proteína WT1 es un factor de transcripción que regula la expresión de genes involucrados en el crecimiento celular, diferenciación y apoptosis, es un gen supresor de tumores clásico, que requiere la pérdida de ambos alelos para el desarrollo de tumores, pero las alteraciones específicas de un solo alelo pueden contribuir al crecimiento celular anormal.<sup>10, 11</sup>

Pacientes con el síndrome de Denys-Drash, que se define por pseudohermafroditismo, enfermedad renal temprana con esclerosis mesangial difusa y un riesgo muy alto de TW (> 90%), presenta mutaciones puntuales constitucionales en un solo alelo WT1. Aunque la mutación de un solo alelo WT1 es suficiente para producir los efectos genitourinarios del síndrome de Denys-Drash, la mutación bialélica WT1 es requerido para la formación de tumores.<sup>12</sup> La incidencia de mutaciones de WT1 en tejido tumoral de WT esporádica es del 10% a 20%.

Se observa alteración de la vía de señalización de WNT, se activan mutaciones de la proteína  $\beta$  catenina, el efector central de la vía de señalización WNT, identificándose en el 15% de tumor de Wilms, estas mutaciones de CTNNB1 rara vez se encuentran en ausencia de W1, lo que sugiere un efecto cooperativo entre estas dos vías en el desarrollo de TW.<sup>12</sup>

WTX (también conocido como AMER1 y FAM 123B) fue reportado por primera vez en 2007, su acción es inhibir la vía de WNT interactuando directamente con  $\beta$ catenina para promover la ubiquitinación y degradación.

En ausencia de WTX,  $\beta$  catenina, no se fosforila, se estabiliza y se acumula en el núcleo, donde forma un complejo con el Lef1 /Familia de TCF de Factores de transcripción para favorecer la expresión de genes de crecimiento IGF2.<sup>13</sup>

Se ha documentado un segundo gen TW en el cromosoma 11p (denominado "WT2") por la asociación entre TW y el síndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS), un síndrome que se caracteriza por un crecimiento excesivo con hemihipertrofia, visceromegalia y macroglosia así como una predisposición a tumores embrionarios.<sup>14</sup>

IGF2 codifica un factor de crecimiento embrionario que es altamente expresado en riñón fetal, mientras que H19 codifica un ARN no traducido, biológicamente activo que funciona como un gen supresor de tumores. En las células normales, estos genes se expresan de manera opuesta de modo que IGF2 se expresa solo desde el alelo paterno y H19 se expresa solo desde el alelo materno. Entre los genes en el locus 11p15, se piensa que la sobreexpresión de IGF2 es el factor clave para el desarrollo de TW.<sup>14, 16</sup>

La predisposición familiar a TW es rara y representa solo del 1% al 2% de todos los casos, con modalidad de herencia autosómica dominante, con expresión y penetrancia variable

Los genes específicos en los loci FWT1 y FWT2 aún no se han identificado, las mutaciones somáticas TP53 son raras en TW de favorable histología, pero se detectan en aproximadamente el 75% de TW con histología anaplásico.<sup>15</sup>

La presentación clínica habitual incluye una masa abdominal asintomática que se detecta incidentalmente al bañar o vestir al niño, el dolor se observa en aproximadamente el 40% de los pacientes, aunque este síntoma no está bien correlacionado con la ruptura del tumor, la fiebre se observa con menos frecuencia. La hematuria macroscópica (18%) o microscópica (24%) puede ocurrir de manera intermitente en niños con WT.<sup>17</sup>

La hipertensión ocurre en más de una cuarta parte de los pacientes y es causada por el aumento de la secreción de renina. A la exploración física se palpará una masa que normalmente es suave y está ubicada excéntricamente en el abdomen hacia el costado. El tumor puede ser frágil y, por lo tanto, debe ser palpado suavemente. <sup>17</sup>

El abordaje clínico de un niño con una masa renal comienza con el supuesto de que la mayoría el diagnóstico probable es tumor de Wilms. Sin embargo, otras masas intrarrenales benignas y malignas pueden imitar las características clínicas y radiológicas, principales diagnósticos diferenciales con leucemia, linfoma de Burkitt, rhabdomyosarcoma, sarcoma. <sup>17</sup>

Las condiciones benignas que pueden simular TW incluyen enfermedad renal poliquística, absceso e hidronefrosis.

El tumor extrarrenal primario que puede confundirse con TW es el neuroblastoma, pero este último generalmente se puede distinguir en imágenes de diagnóstico por la ausencia de un signo de garra, origen del ganglio simpático suprarrenal o paravertebral, y una propensión a presentar invasión en lugar de formación de cápsulas. <sup>18</sup>

Los exámenes de laboratorio incluye un análisis completo de sangre, pruebas de función hepática, función renal que incluye análisis de orina, electrolitos, y calcio sérico. La enfermedad de von Willebrand adquirida puede ocurrir en aproximadamente 1% a 2% de pacientes con TW, por lo que se recomienda toma de parámetros de coagulación (PT, PTT, antígeno del factor de von Willebrand y niveles de actividad, y niveles de factor VIII).

<sup>18</sup>

Los estudios de imagen iniciales para sospecha de TW deben confirmar que la masa surge de la riñón, si existe diseminación contigua fuera del riñón, incluida la vena cava inferior, determinar si la anatomía del tracto urinario es normal y si existe evidencia de la participación del riñón opuesto o la presencia de enfermedad metastásica, generalmente en el pulmón o el hígado.

El ultrasonido se usa comúnmente en la evaluación inicial de una masa renal porque es rápidamente disponible y por lo general no requiere sedación. El ultrasonido Doppler color tiene una alta predicción, así como valor en la identificación de si hay un trombo

intravascular. Uno de los objetivos de la ecografía debe ser identificar malformaciones genitourinarias asociadas y confirmar la presencia de funcionamiento del riñón contralateral sin embargo una de las desventajas es que el ultrasonido es operador dependiente.<sup>20</sup>

La tomografía computarizada (TC) se realiza para definir mejor la anatomía del tumor, es altamente sensible (96%) para descartar el trombo cavo atrial, tiene una especificidad moderada pero una sensibilidad relativamente baja en la detección de ruptura preoperatoria de tumor de Wilms, también es muy sensible en la identificación de restos tumorales o nefrógenos en el riñón contralateral. La tomografía computarizada proporciona el método más sensible para detectar nódulos metastásicos del pulmón, aunque existe una variabilidad interobservador significativa.<sup>21</sup>

La resonancia magnética (RM) ha reemplazado las tomografías computarizadas en algunos centros como un medio principal de obtención de imagen abdominal de referencia con la ventaja de que se disminuye la exposición a radiación ionizante, aunque no es adecuada para la evaluación de los pulmones y con la desventaja de que generalmente requiere anestesia general.<sup>22</sup>

El National Wilms Tumor Study (NWTs), divide al tumor de Wilms en los siguientes estadios<sup>23</sup>:

- I) Tumor limitado al riñón y completamente extirpado, la cápsula renal está intacta y el tumor no sufrió ruptura antes de la escisión, sin tumor residual
- II) El tumor se extiende a través de la cápsula perirrenal pero fue completamente extirpado, puede haber siembra local combinada al flanco o el tumor pudo haber sido biopsiado, los vasos extra renales pueden contener trombos de tumor o puede estar infiltrado por éste
- III) Tumor residual no hematógeno confinado al abdomen, compromisos de ganglios linfáticos, siembra peritoneal difusa, implante peritoneal, tumor más allá del margen quirúrgico macroscópico o microscópicamente
- IV) Metástasis hematógenas en el pulmón, hígado, hueso, cerebro u otros órganos
- V) Compromiso renal bilateral en el momento del diagnóstico

Aproximadamente del 5% al 8% de los pacientes con TW tienen enfermedad bilateral.<sup>24</sup>

La mayoría presente con enfermedad sincrónica en el momento del diagnóstico, y el 1.2% de los niños desarrollará afectación metacrónica del riñón contralateral, generalmente dentro de los 4 años posteriores a la diagnóstico del tumor original. Esta aparición metacrónica es más común en pacientes menores de 12 meses de edad.<sup>24</sup>

El objetivo del manejo terapéutico en el TW bilateral es la conservación de la función renal, evitando la recidiva tumoral.

El principal factor pronóstico de las formas metacrónicas del tumor de Wilms descrito por la SIOP es el intervalo de tiempo transcurrido entre ambos diagnósticos; así, si el intervalo es mayor a 18 meses, la supervivencia a los 10 años puede alcanzar hasta el 70%. Parece haber mayor riesgo de presentar una recidiva metacrónica si existen restos nefrogénicos, sobre todo perilobares, en el tejido renal del tumor primario extirpado

La supervivencia a los 10 años de los casos metacrónicos es del 47,2%

El pronóstico está condicionado desfavorablemente por la presencia de metástasis a distancia y por la histología tumoral anaplásica.<sup>24</sup>

La mortalidad en este grupo de pacientes se debe al progreso de la enfermedad y, generalmente, acontece en los 2 primeros años tras el diagnóstico. El pronóstico de los niños con WT está influenciado por varios factores, incluida la histología, etapa, la edad en el momento del diagnóstico, la rapidez de respuesta al tratamiento y los marcadores

La histología sigue siendo el factor pronóstico más importante para los tumores renales pediátricos. El sistema de clasificación de COG divide los WT en dos tipos histológicos amplios: favorable y el de histología anaplásica se dividen en difusos y focales. Los que presentan histología favorable tienen mejores resultados, los tumores anaplásicos difusos tienen los peores resultados, y los tumores anaplásicos focales tienen pronóstico intermedio.

El esquema de clasificación histológica SIOP es más complejo que el esquema COG porque tiene en cuenta la respuesta histológica a la quimioterapia.

En el sistema de clasificación SIOP, los tumores completamente necróticos tienen una pronóstico sobresaliente y en predominio blastemal, los tumores tienen un alto riesgo de recurrencia.<sup>25</sup>

La etapa continúa teniendo una importancia pronóstica importante para TW. Hay dos principales sistemas de clasificación en uso para WT, la clasificación COG se basa en nefrectomía inmediata y tiene en cuenta la patología quirúrgica junto con los hallazgos con imágenes para metástasis a distancia. SIOP utiliza un enfoque de quimioterapia preoperatoria y los criterios de estadificación se basan en una combinación de imágenes pre-terapéuticas para definir la enfermedad metastásica y hallazgos locales posteriores a la quimioterapia. Aunque las definiciones de etapa son similares, la etapa de pre quimioterapia no tiene una significación clínica equivalente a la Etapa de posquimioterapia.<sup>25</sup>

Se ha sabido por mucho tiempo que la edad se correlaciona con el pronóstico en TW, con una edad mayor asociada con pronóstico adverso, un segundo factor que explica el efecto de la edad es que la anaplasia es claramente infrecuente en pacientes menores de 2 años y se vuelve más común en el grupo de mayor edad.

El tratamiento en el tumor de Wilms implica un enfoque multimodal que incluye cirugía, quimioterapia y radioterapia para pacientes seleccionados. Los ensayos clínicos más grandes para WT han sido dirigidos por NWTSG, con sede en América del Norte, y SIOP, con sede en Europa.

Aunque estos dos grupos cooperativos generalmente han usado quimioterapia con agentes similares, sus enfoques de tratamiento son fundamentalmente diferentes en cuanto a que el NWTSG recomienda por adelantado nefrectomía, mientras que SIOP aboga por la quimioterapia preoperatoria.

Ambos enfoques producen excelentes resultados para la mayoría de los pacientes con histología favorable de Tumor de Wilms, con resultados menos favorables para las otras neoplasias malignas renales.<sup>26</sup>

Los estudios de dos grupos cooperativos, *National Wilms' Tumor Study* y *el International Society of Paediatric Oncology* han establecido un régimen preoperatorio con 3 fármacos (actinomicina-D, vincristina y adriamicina) que disminuye el volumen tumoral y permite

una cirugía renal conservadora, demostraron una disminución media del tamaño tumoral del 48% y del 62% a las 4 y 6 semanas del inicio del tratamiento, respectivamente. <sup>27, 28</sup>

Horwitz et al. analizaron un grupo de 98 pacientes con TW bilateral a los que se realizó cirugía conservadora; concluyeron que la supervivencia a largo plazo no se vio afectada por la cirugía conservadora a pesar de la alta tasa de enfermedad residual, si bien el 80% de estos pacientes presentaban una histología favorable. <sup>29</sup>

Cooper et al, analizaron un grupo de 23 pacientes con TW bilateral tratados mediante nefrectomía parcial que presentaron una mortalidad cercana al 50% y determinaron que la anaplasia fue el factor más significativo asociado con pronóstico desfavorable (p=0,003). <sup>29</sup>

El tratamiento de niños con TW bilateral presenta el desafío de reseca la neoplasia maligna conservando el parénquima renal para evitar la insuficiencia renal.

En la experiencia NWTSG de 379 (14.5%) los pacientes con TW bilateral desarrollaron enfermedad renal terminal a los 20 años. Se asoció con mayor frecuencia a la enfermedad progresiva, lo que requirió resección con parénquima renal remanente inadecuado.

Otros casos de ERT fueron relacionados. a la predisposición genética (WAGR o síndrome de Denys-Drash), efectos nefrotóxicos de Quimioterapia , radioterapia, y lesión por hiperfiltración del resto del parénquima renal. <sup>30</sup>

La cirugía para niños debe ser considerada para todos los pacientes con TW bilateral excepto aquellos con trombo tumoral extenso que no responde a la terapia y aquellos con histología anaplásica donde no se pueden obtener márgenes claros. En tales pacientes, se justifica la nefrectomía completa. Hay varias consideraciones prácticas a considerar con cirugía de nefrona. Las imágenes preoperatorias son muy útiles para ayudar a planificar la operación. <sup>29</sup>

En conclusión, el tratamiento quirúrgico del TW bilateral debe ser individualizado y basado en un régimen quimioterapéutico preoperatorio que permite una cirugía renal conservadora, con una menor incidencia de insuficiencia renal a largo plazo y una alta tasa de supervivencia (80-90%).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El tumor de Wilms es la neoplasia renal maligna más frecuente en la edad pediátrica, es bien conocido las tasas altas de supervivencia que se presentan en esta patología, sin embargo el factor pronóstico está determinado principalmente por la histología del tumor, presencia de anaplasia difusa así como la etapa en la que se encuentra .

El tumor de Wilms bilateral representa del 5% al 8% de los casos según lo reportado en la literatura y se muestra una supervivencia mayor al 90%, siendo el principal objetivo terapéutico la conservación de la función renal, evitando la recidiva tumoral y presencia de insuficiencia renal. No existen estudios en nuestra población sobre la supervivencia que tienen los pacientes que presentan tumor de Wilms bilateral, ni los efectos colaterales asociados al tratamiento que reciben, motivo por el cual surge la pregunta de investigación del presente trabajo es: ¿Cuál es la supervivencia de los pacientes pediátricos con diagnóstico de tumor de Wilms bilateral en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” en el periodo 2013 a 2018?

## JUSTIFICACIÓN

El tumor de Wilms es la neoplasia renal maligna más frecuente en menores de 15 años, la mayor parte se presenta dentro de los primeros cinco años de vida, principalmente entre los tres y los cuatro años

La incidencia estimada en tumores renales en los Estados Unidos es de 7.1 casos por millón de niños menores de 15 años y la incidencia de bilateralidad ocurre hasta en un 10% de los casos, siendo más habitual y de mejor pronóstico la forma sincrónica que la forma metacrónica, con mayor frecuencia en mujeres que en hombres.

Los resultados del tumor de Wilms reportados en la literatura han mejorado en los últimos 50 años y se pueden lograr excelentes tasas de supervivencia, especialmente en caso de enfermedad no metastásica e histología favorable.

Los tumores bilaterales de Wilms representan un desafío terapéutico en donde el objetivo principal del tratamiento es la erradicación de la neoplasia y la preservación de la función renal

El pronóstico del tumor de Wilms bilateral no es tan bueno como el de los tumores unilaterales de estadio e histología similares en términos de supervivencia y función renal

El principal factor pronóstico de las formas metacrónicas del tumor de Wilms bilateral es el intervalo de tiempo transcurrido entre ambos diagnósticos; así, si el intervalo es mayor a 18 meses, la supervivencia a los 10 años puede alcanzar hasta el 70%. Parece haber mayor riesgo de presentar una recidiva metacrónica si existen restos nefrogénicos, sobre todo perilobares, en el tejido renal del tumor primario extirpado, la supervivencia a los 10 años de los casos metacrónicos es del 47,2%

El pronóstico está condicionado desfavorablemente por la presencia de metástasis a distancia y por la histología tumoral anaplásica. La mortalidad en este grupo de pacientes se debe al progreso de la enfermedad y, generalmente, acontece en los 2 primeros años tras el diagnóstico.

El tratamiento de niños con TW bilateral presenta un desafío quirúrgico importante, teniendo como principal objetivo la conservación de la función renal, evitando la recidiva tumoral y la insuficiencia renal.

El tratamiento quirúrgico del TW bilateral debe ser individualizado y basado en un régimen quimioterapéutico preoperatorio que permite una cirugía renal conservadora, con una menor incidencia de insuficiencia renal a largo plazo y un alta tasa de supervivencia (80-90%).

La quimioterapia apropiada, la cirugía conservadora de nefronas y la cirugía innovadora pueden lograr buenos resultados con la preservación de la función renal adecuada en casi todos los casos

Los tumores de Wilms bilaterales representan un desafío terapéutico en donde el objetivo principal del tratamiento es la erradicación de la neoplasia y la preservación de la función renal, teniendo como principal objetivo la conservación de la función renal, evitar la recidiva tumoral y la insuficiencia renal.

Debido a que existen pocos estudios sobre la tasa de supervivencia en pacientes con tumor de Wilms bilateral y no se han realizado estudios en nuestra población, decidimos realizar el protocolo para valorar las tasas de supervivencia en estos pacientes, conocer el tipo histológico, variables demográficas, así como las principales secuelas que presentan en cuanto a la función renal y cardíaca ya sea secundario al manejo quimioterapéutico, quirúrgicas o complicaciones per se del tumor, con el objetivo de comparar los resultados con lo reportado en la literatura en el resto del mundo.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general:**

- Conocer la supervivencia de los pacientes con tumor de Wilms bilateral del Hospital Infantil de México “Federico Gómez” en el periodo 2013 al 2018

### **Objetivo específico:**

- Conocer las variables demográficas y clínicas de los pacientes ingresados al protocolo
- Identificar los efectos tempranos y tardíos del tratamiento en términos de función renal

## **HIPOTESIS**

### **Hipótesis Nula:**

La supervivencia en los pacientes con tumor de Wilms bilateral en el Hospital Infantil de México en el periodo 2013 a 2018 es mayor o igual a la reportada en la literatura

### **Hipótesis Alterna:**

La supervivencia en los pacientes con tumor de Wilms bilateral en el Hospital Infantil de México en el periodo 2013 a 2018 es menor a la reportada en la literatura

## **MATERIAL Y METODOS**

**Diseño de estudio:** transversal, observacional, analítico, descriptivo.

En base al tipo de población estudiada es de clasificación fija.

**Lugar o sitio del estudio:** se realizará en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

**Periodo de estudio:** 1 de Enero 2013 a 31 de Diciembre de 2018.

### **Criterios de selección de la muestra**

#### **Criterios de inclusión:**

- Todo paciente con diagnóstico de Tumor de Wilms bilateral que ingresó, fue diagnosticado y recibió tratamiento con cirugía y quimioterapia en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

#### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes que no completaron tratamiento de acuerdo al protocolo del Hospital Infantil de México Federico Gómez
- Pacientes sin expediente clínico completo.

## DEFINICION DE VARIABLES

Variable	Definición	Tipo de variable	Indicador	Escala
Sexo	Condición fenotípica, masculina o femenina.	Cualitativa	Tipo de sexo	Femenino Masculino
Edad	Tiempo transcurrido desde la concepción hasta el momento evaluado.	Cuantitativa	Años cumplidos	Porcentaje por grupos: 1-5 años Mayor a 5 años
Estadio de tumor de Wilms	Extensión y gravedad de enfermedad	Cualitativa	I) Tumor limitado al riñón y completamente extirpado, la cápsula renal está intacta y el tumor no sufrió ruptura antes de la escisión, sin tumor residual II) El tumor se extiende a través de la cápsula perirrenal pero fue completamente	1 2 3 4 5

extirpado, puede haber siembra local combinada al flanco o el tumor pudo haber sido biopsiado, los vasos extrarrenales pueden contener trombos de tumor o puede estar infiltrado por éste

III) Tumor residual no hematógeno confinado al abdomen, compromisos de ganglios linfáticos, siembra peritoneal difusa, implante peritoneal, tumor más allá del margen quirúrgico macroscópico o microscópicamente

IV) Metástasis hematógenas en el pulmón, hígado, hueso, cerebro u otros

			órganos V) Compromiso renal bilateral en el momento del diagnóstico	
<b>Histología</b>	Tipo histológico , valoración microscópica del tejido	Cualitativa	Favorable  1. Blastemal 2. Estromal 3. Epitelial Desfavorable  4. Anaplásico	Favorable  Desfavorable
<b>Cirugía</b>	Procedimiento quirúrgico realizado en quirófano, incisión manipulación y/o sutura de un tejido	Nominal	Cirugía realizada	Si  No
<b>Radioterapia</b>	Tratamiento con radiación ionizante incluye rayos gamma y partículas alfa	Nominal	Radioterapia realizada	Si  No
<b>Tasa filtrado glomerular</b>	Volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares	Cuantitativo	0. Normal entre 90 a 120 ml/min/1.73 m2	0  1  2

renales hacia la capsula de Bowman	1. Daño renal + TFG	3
	mayor a 90 ml/min/1.73 m2	4
	2. Entre 60-89 ml/min/1.73 m2	5
	3. Entre 30-59 ml/min/1.73 m2	
	4. Entre 15-29 ml/min/1.73 m2	
5. Menor a 15 ml/min/1.73 m2		

## **DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO:**

### **Procedimiento:**

1. A todos los pacientes que ingresaron al Hospital Infantil de México “Federico Gómez” en Enero 2013 hasta Diciembre 2018, con diagnóstico de Tumor de Wilms bilateral, se realizará revisión de expedientes y se incluirá dentro del protocolo para evaluar la supervivencia global en 5 años.
2. Se tomará registro de resultados en hoja de concentración de datos, se realizará la captura en Software estadístico Stata 13.0 para cada uno de los pacientes.
3. Se revisaran los estudios de imagen, el abordaje quirúrgico, la terapia adyuvante.
4. Los resultados evaluados incluirán complicaciones quirúrgicas, recurrencia del tumor , supervivencia del paciente y función renal, según la tasa de filtración glomerular estimada

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Este estudio se realizó de acuerdo a las normas y reglamentos de la Ley General de Salud de la República Mexicana y declaración de Helsinki de 1964 enmendada en octubre del 2000

El presente proyecto de investigación se sometió al COMITÉ DE ETICA E INVESTIGACION DEL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO “FEDERICO GÓMEZ”.

De acuerdo al reglamento de la Ley de Salud en materia de investigación para la salud, título segundo de los aspectos de la investigación en seres humanos en el capítulo I, artículo 17, fracción II, se considera una investigación con RIESGO MINIMO.

## RESULTADOS Y ANALISIS ESTADISTICO

Se revisaron 70 expedientes del año 2013 a 2018, en Hospital Infantil de México "Federico Gómez", de los cuales 13 se eliminaron por información incompleta en expedientes; de los 57 restantes se encontraron 11 pacientes con diagnóstico de tumor de Wilms bilateral.

En los pacientes con etapa 5 la edad media del diagnóstico en los paciente con tumor de Wilms fue de 1.2 años (14 meses) (IC 95%,1.22-2.02), en cuanto a genero 81.8% (9) mujeres, 18.8% (2) hombres; los síndromes congénitos asociados en nuestra revisión son síndrome de WAGR en 2 de 11 pacientes (18.1%). Del total de casos 10 tuvieron histología favorable, 1 con histología rabdomioblástica, no se reportaron casos con anaplasia.

En lo referente a las características clínicas se describe lo siguiente: Las tasas de hipertensión arterial al momento del diagnóstico en la etapa 5 se reportó en 1 paciente (9%) de los casos elevándose hasta 5 pacientes (45%) al final del tratamiento de los cuales todos hasta el momento reciben manejo con antihipertensivos.

En el tumor de wilms bilateral se encontró hematuria al diagnóstico se observó en 3 (27.2%) de los pacientes.

En lo referente al funcionamiento renal valorado por etapas de acuerdo a la tasa filtración glomerular se encontraron las siguientes alteraciones: 1 paciente (8%) se clasificó en etapa 3; 2 pacientes (27.2%) se reportaron con etapa 2 y 5 pacientes (45.4%) en etapa 1; no se reportaron etapas 4 y 5 por lo que actualmente no requieren terapia de sustitución renal.

El tratamiento de los pacientes con tumor de Wilms bilateral incluyo cirugía, quimioterapia y radioterapia. Un total de 10 pacientes (90.9%) recibieron quimioterapia neo adyuvante, y todos (100%) quimioterapia adyuvante, en cuanto al esquema de quimioterapia utilizado 8 (81.8%) pacientes recibieron esquema B de protocolo nacional y 2 (18.1%) pacientes recibieron esquema ICE

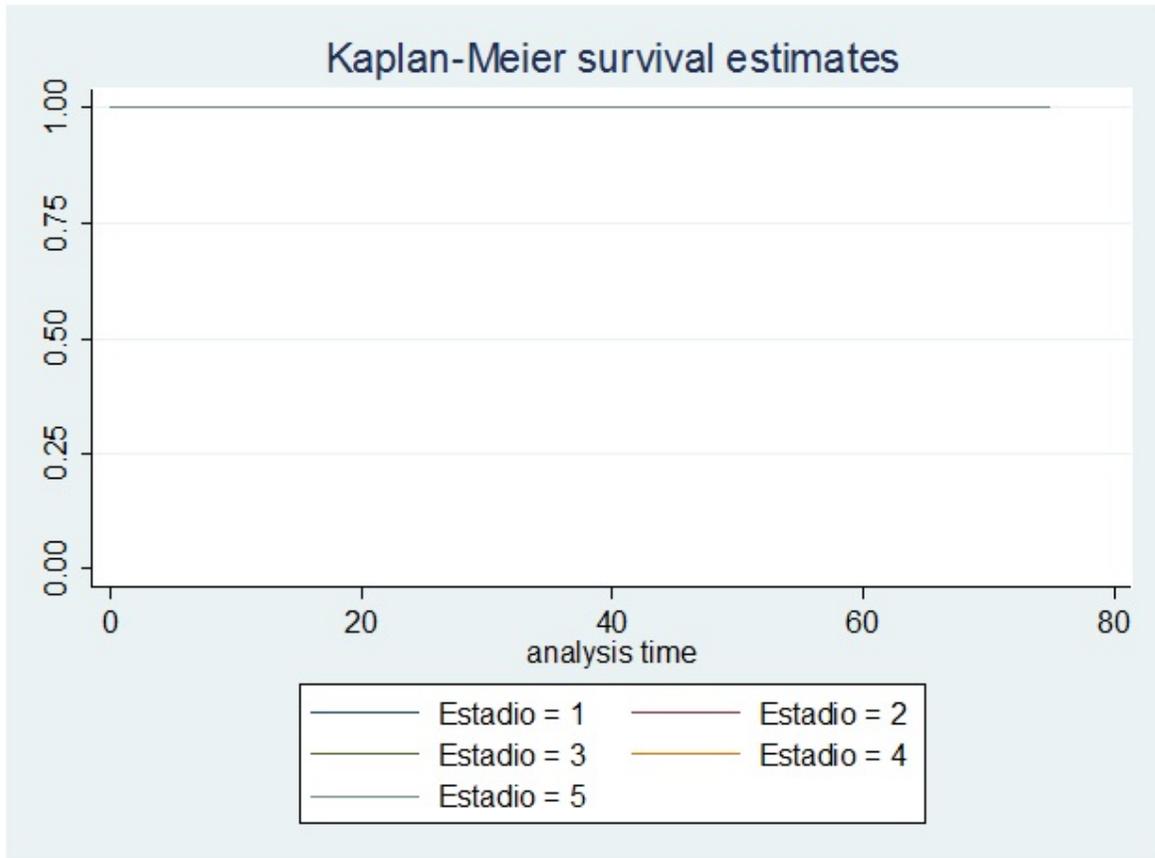
El manejo con radioterapia se limitó a 2 (18.1%) pacientes, los cuales recibieron radioterapia localizada a flancos en 10.8 gy. Se realizó tumorectomía renal bilateral (cirugía preservadora de nefronas) en 7 (63,6%) pacientes, en 4 (36.3%) se requirió nefrectomía radical, de los cuales 3(75%) izquierdas y 1 (25%) derecha, con tumorectomía contralateral. No se reportaron recaídas en tumor de Wilms Bilateral

### CARACTERISTICAS GENERALES DE PACIENTES CON TUMOR DE WILMS

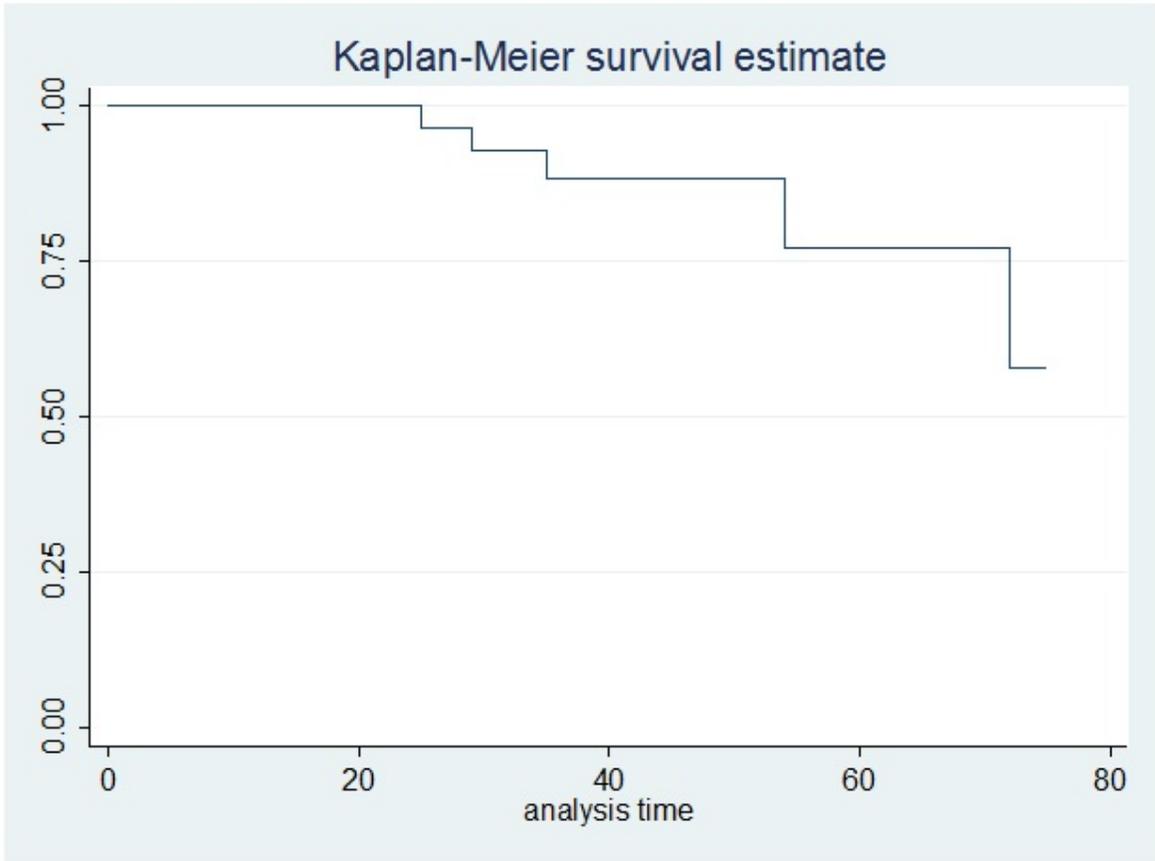
	ETAPA 1	ETAPA 2	ETAPA 3	ETAPA 4	ETAPA 5
<b>TOTAL No. 57</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>7</b>	<b>11</b>
<b>EDAD (0-1)</b>	4 (33.3%)	3 (23%)	0	0	3 (27.2%)
<b>EDAD (1-3)</b>	3 (25%)	4 (30.7%)	0	0	0
<b>EDAD (3-5)</b>	5 (41.6%)	6 (46.1%)	14 (100%)	7 (100%)	8 (72.7%)
<b>MASCULINO</b>	6 (50%)	5 (38.4%)	3 (21.4%)	5 (71.4%)	2 (18.1%)
<b>FEMENINO</b>	6 (50%)	8 (61.5%)	11 (78.5%)	2 (28.5%)	9 (81.8%)
<b>HTA DX</b>	1 (8.3%)	2 (15.3%)	2 (14.2%)	2 (28.5%)	1 (9%)
<b>HTA ACTUAL</b>	2 (16.6%)	1 (7.6%)	1 (7.1%)	2 (28.5%)	5 (45.4%)
<b>HEMATURIA</b>	3 (25%)	3 (23%)	5 (35.7%)	4 (57.1%)	3 (27.2%)
<b>QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE</b>	0	1 (7.6%)	7 (50%)	4 (57.1%)	10 (90.9%)
<b>RADIOTERAPIA</b>	0	0	14 (100%)	5 (71.4%)	2 (18.1%)
<b>ANAPLASIA</b>	0	0	1 (7.1%)	1 (14.2%)	0
<b>RECAIDA</b>	0	2 (15.3%)	3 (21.4%)	1 (14.2%)	0
<b>MUERTE</b>	0	0	0	0	0

ESTADIO DE ENFERMEDAD RENAL WILMS BILATERAL CRONICA POR TFG	
<b>ETAPA 0</b>	1 (9%)
<b>ETAPA 1</b>	6 (54.5%)
<b>ETAPA 2</b>	3 (27.2%)
<b>ETAPA 3</b>	1 (9%)
<b>ETAPA 4</b>	0
<b>ETAPA 5</b>	0
<b>TOTAL</b>	11

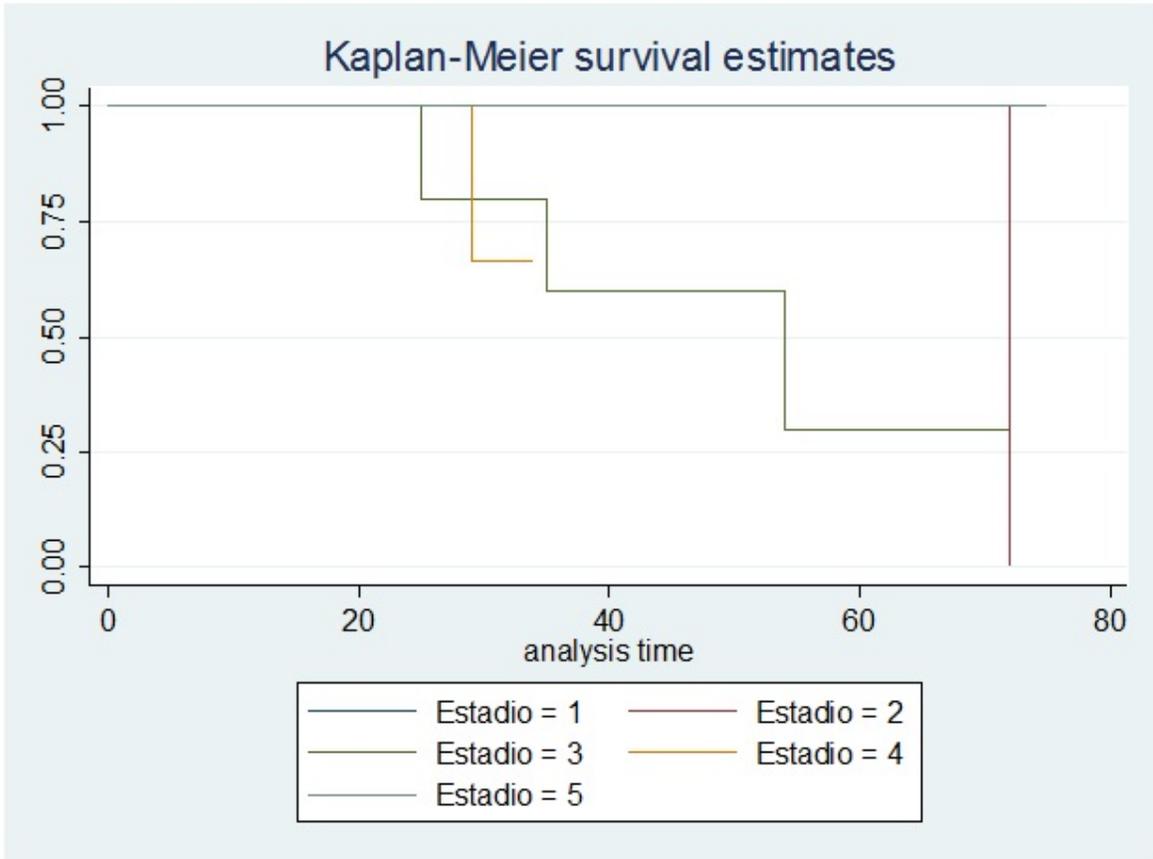
La supervivencia general (SG) fue de 100% a 5 años, no se reportaron muertes en el periodo de 5 años, el sitio de metástasis fue principalmente a pulmón, solo fue en uno de los pacientes, El tiempo medio de seguimiento es de 71 meses con una media de 30 meses. No se reportaron recaídas en los pacientes con tumor de Wilms bilateral.



**Gráfica 1: Grafica de supervivencia de Kaplan Meier global**



**Gráfica 2 . Supervivencia libre de recaída global por Kaplan Meier**



**Gráfica 3. Supervivencia libre de recaída global por Kaplan Meier por etapa de tumor de Wilms. Análisis de tiempo y el índice de recaída, obsérvese como el que tiene mayor índice de recaída es el paciente en estadio 3 y 4 y el que tiene mayor tiempo libre de enfermedad son los pacientes en estadio 1, 2 y 5**

## DISCUSION

El tumor de Wilms es el tumor renal más común de la infancia que afecta a uno de cada 10.000 niños. Es considerado una de las neoplasias con mayores tasas de éxito en Oncología, reportando por Szychot, E. et al, supervivencia a largo plazo mayor al 90% en enfermedad localizada y 75% para enfermedad metastásica.<sup>31</sup> El total de pacientes con tumor de Wilms bilateral en los últimos 5 años en el Hospital Infantil de México corresponde a una tasa de 19.2%, más alto con respecto a lo que comenta Scott , et al , en un 10% de los casos.<sup>3</sup>

En cuanto al género predomina el género femenino en un 81.8% de los casos, teniendo una relación 0.8: 1, siendo más alta que la reportada en la literatura en los casos bilaterales mencionada por Chuck et al, el cual menciona una relación 0.60: 1.00 para aquellos con enfermedad bilateral.<sup>2</sup>

Se han reportado síndromes congénitos por Stiller et al, algunos casos asociados hasta en un 10% de los casos, dentro de los más comunes son hemihipertrofia, criptorquidia, síndrome de Beckwith-Wiedemann, síndrome WAGR, a pesar del buen pronóstico en el tumor de Wilms, en nuestro reporte se encuentra que prevalece en el 18% de los casos similar a la población del hospital.<sup>9</sup>

Las tasas de hipertensión arterial al momento del diagnóstico en nuestro estudio se incrementó de manera importante de 9% al 45% actualmente todos con manejo antihipertensivo, comparado a lo publicado por Hubertus et al. quién mostró una tasa de hipertensión arterial elevada, la cual puede ser secundaria a que la función renal era menor en el grupo bilateral<sup>32</sup>.

La función renal también es un factor importante que influye en la calidad de vida del paciente, reportándose en nuestro estudio solo en 9% de los pacientes con tumor de Wilms bilateral los cuales desarrollaron disminución de la tasa de filtración glomerular, siendo clasificado en etapa 3 de acuerdo a la etapa de falla renal crónica, no se reportaron pacientes con necesidad de terapia renal sustitutiva

La histología del tumor mencionado por Charlton J. et al es un factor de riesgo para el pronóstico y se cree que la histología desfavorable se asocia con un pronóstico desfavorable.<sup>24</sup> Afortunadamente, no se reportaron casos de anaplasia en el tumor de Wilms bilateral lo cual le predice un buen pronóstico.

El tratamiento para el tumor de Wilms bilateral es desafiante debido al alto riesgo de recaídas y efectos secundarios como insuficiencia renal aguda. Oue, T, et al. asocia la recaída al tumor residual y el pequeño volumen renal se ha relacionado con la insuficiencia renal. Por este motivo se recomienda la cirugía con preservación de nefronas<sup>33</sup> A pesar de esto, en los pacientes revisados en nuestro no encontramos recaídas en pacientes con tumor de Wilms bilateral.

Por lo encontrado en nuestro estudio consideramos que el propósito de tratamiento con tumor de Wilms bilateral siempre será preservar el mayor parénquima renal posible, para reducir la falla renal postoperatoria y al mismo tiempo garantizar una adecuada supervivencia libre de enfermedad, para ese objetivo se aplicó quimioterapia neoadyuvante en 90.9% lo cual favoreció a realizar tumorectomías totales en lugar de nefrectomías radicales como lo referido en la literatura<sup>3</sup> está ampliamente aceptado que el volumen del riñón restante se correlaciona con la función renal futura, en nuestros pacientes la mayor parte tenían riñones residual.

La supervivencia general (SG) fue de 100% a 5 años, no se reportaron muertes en el periodo de 5 años, el sitio de metástasis fue principalmente a pulmón, solo fue en uno de los pacientes, el tiempo medio de seguimiento es de 71 meses con una media de 30 meses. Al comparar la supervivencia de cirugía preservadora de nefronas y nefrectomía radical en 3 estudios, Hubertus, et al, demostró que no había diferencias significativas entre los grupos con nefrectomía parcial bilateral y nefrectomía radical.<sup>34</sup>

Se ha propuesto a los cirujanos tratar de controlar la recurrencia y preservar la función renal cuando manejan el tumor de Wilms bilateral. Uno de los cambios en el tratamiento para el BWT fue la aplicación de quimioterapia neo adyuvante. Dado que varios estudios informaron que la quimioterapia neo adyuvante fue útil para preservar la función renal sin que la supervivencia se vea comprometida, ya ha sido aceptada por la mayoría de los cirujanos. Sin embargo sabemos que nuestro estudio tiene limitaciones debido a los pocos pacientes con los que se cuenta, debido a la baja incidencia, lo cual puede resultar en un sesgo

## CONCLUSION

En conclusión, nuestro estudio demuestra que el pronóstico de tumor de wilms bilateral es bueno, del total de expedientes 70 revisados en un periodo 5 años comprendido del 2013 al 2018 en Hospital Infantil de México “Federico Gómez” , 11 fueron de tumor de wilms bilateral, representando un 19.2% de los casos, mayor a lo reportado en la literatura, sin presentar muertes en alguno de los pacientes, dando una supervivencia del 100%, de acuerdo a lo revisado, con índice de recaídas mayor en pacientes en Estadio 3 y 4, siendo los pacientes con estadio 5, en niveles estándar del resto de los pacientes

Las variables demográficas no mostraron un peso estadístico significativo para el desarrollo, mantenimiento y control de la enfermedad. Una de las principales complicaciones son la insuficiencia renal la cual no se presentó en nuestros paciente, solo se demostró disminución de la tasa de filtrado glomerular en etapa 3 en el 9% de los casos, en el resto si disminuida la tasa de filtrado glomerular pero sin llegar a requerir terapia de sustitución renal, otra de las complicaciones fue la hipertensión arterial la cual se observó un incremento de los pacientes con esta patología con el paso del tiempo, estos pueden ser uno de los factores los cuales si se tratan de manera oportuna pueden marcar una diferencia en la calidad de vida del paciente.

Es por eso que se ha propuesto la cirugía preservadora de nefronas con el objetivo de disminuir la recidiva tumoral y conservar la función renal. Es un desafío llegar a un equilibrio entre ambos, sin embargo en nuestra población se han logrado buenos resultados, sería importante valorar por un periodo de tiempo mayor para evaluar la supervivencia general de una manera más precisa.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	N O V  2 0 1 8	D I C  2 0 1 8	E N E R O	F E B R E R O	M A R Z O	A B R I L	M A Y O
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	X	X					
RECOLECCION DATOS			x	x	x		
ANALISIS RESULTADOS					x	x	
EXPOSICIÓN RESULTADOS							X
ESCRITURA DE TESIS							X

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975–2008. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2008/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/)
  2. Chu A, Heck JE, Ribeiro KB, et al. Wilms' tumor: a systematic review of risk factors and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2010;24:449-69.
  3. Scott RH, Stiller CA, Walker L, et al. Syndromes and constitutional chromosomal abnormalities associated with Wilms tumour. *J Med Genet* 2006;43:705–15.
  4. Ferris i Tortajada et al, Factores de Riesgo para los tumores renales malignos pediátricos, *Revista Española pediátrica*, 2003;59(6):527-36.
  5. Beckwith JB, Kiviat NB, Bonadio JF. Nephrogenic rests, nephroblastomatosis, and the pathogenesis of Wilms' tumor. *Pediatr Pathol* 1990;10:1-36
  6. Boman F, Hill DA, Williams GM, et al. Familial association of pleuropulmonary blastoma with cystic nephroma and other renal tumors: a report from the International Pleuropulmonary Blastoma Registry. *J Pediatr* 2006;149:850–54.
  7. Dome JS, Cotton CA, Perlman EJ, et al. Treatment of anaplastic histology Wilms' tumor: results from the fifth National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol* 2006;24:2352– 58.
- Vujančić GM, Sandstedt B, Harms D, et al. Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) working classification of renal tumors of childhood. *Med Pediatr Oncol* 2002;38:79-82
8. Shamberger RC, Ritchey ML, Haase GM, et al. Intravascular extension of Wilms tumor. *Ann Surg* 2001;234:116–21
  9. Scott RH, Stiller CA, Walker L, et al. Syndromes and constitutional chromosomal abnormalities associated with Wilms tumour. *J Med Genet* 2006;43:705–15.
  10. Discenza MT, Pelletier J. Insights into the physiological role of WT1 from studies of genetically modified mice. *Physiol Genomics* 2004;16:287–00.

11. Scott RH, Walker L, Olsen ØE, et al. Surveillance for Wilms tumor in at-risk children: pragmatic recommendations for best practice. *Arch Dis Child* 2006;91:995-99
12. Nusse R. Cancer. Converging on betacatenin in Wilms tumor. *Science* 2007;316:988–89
13. Rahman N, Arbour L, Tonin P, et al. Evidence for a familial Wilms' tumour gene (FWT1) on chromosome 17q12q21. *Nat Genet* 1996;13:461–63.
14. Scott RH, Stiller CA, Walker L, et al. Syndromes and constitutional chromosomal abnormalities associated with Wilms tumor. *J Med Genet* 2006;43:705-15.
15. Williams RD, Al-Saadi R, Natrajan R, et al. Molecular profiling reveals frequent gain of MYCN and anaplasia-specific loss of 4q and 14q in Wilms tumor. *Genes Chromosomes Cancer* 2011;50:982-95
16. DeBaun MR, Niemitz EL, McNeil DE, et al. Epigenetic alterations of H19 and LIT1 distinguish patients with Beckwith-Widemann syndrome with cancer and birth defect, *Am J Hum Genet* 2002;70:604-11
17. Davidoff AM. Wilms tumor. *Adv Pediatr* 2012;59:247-67.
18. Ritu Gupta, Morayma Reyes-Gil, 61 Understanding the Mechanism of Acquired von Willebrand Disease in Patients With Wilms Tumor, *American Journal of Clinical Pathology*, Volume 149, Issue suppl\_1, January 2018, Pages 195–6
20. Szychot E, Brodkiewicz A, Pritchard-Jones K. Review of current approaches to the management of Wilms' tumor. *Int J Clin Rev* 2012;10:07
21. Ko EY, Ritchey ML. Current management of Wilms' tumor in children. *J Pediatr Urol* 2009;5:56-65.
23. preafico F, Bellani FF. Wilms' tumor: past, present and (possibly) future. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006;6:249-58
24. Charlton J, Irtan S, Bergeron C, et al. Bilateral Wilms tumour: a review of clinical and molecular features. *Expert Rev Mol Med* 2017;19:1–13.
25. Wu HY, Snyder HM, 3rd, D'Angio GJ. Wilms' tumor management. *Curr Opin Urol* 2005;15:273-76.

26. Israels T, Moreira C, Scanlan T, et al. SIOP PODC: clinical guidelines for the management of children with Wilms tumor in a low income setting. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:5-11
27. Jan Godzinski. The current status of treatment of Wilms' tumor as per the SIOP trials. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2015 Jan-Mar; 20(1): 16–20.
28. Bhatnagar S. (2009). Management of Wilms' tumor: NWTS vs SIOP. *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons, 14(1)*, 6–14.
29. Davidoff, A. M., Interiano, R. B., Wynn, L., Delos Santos, N., Dome, J. S., Green, D. M., ... Williams, M. A. (2015). Overall Survival and Renal Function of Patients With Synchronous Bilateral Wilms Tumor Undergoing Surgery at a Single Institution. *Annals of surgery, 262(4)*, 570–76
30. Norman E. Breslow, End stage renal disease in patients with wilms tumor: results from the national wilms tumor study group and the u.s. renal data system *J Urol.* 2005 Nov; 174(5): 1972–75
31. Szychot, E., Apps, J., & Pritchard-Jones, K. (2014). Wilms' tumor: biology, diagnosis and treatment. *Translational pediatrics, 3(1)*, 12–24.
32. Han, Qilei et al. Clinical features, treatment, and outcomes of bilateral Wilms' tumor: A systematic review and meta-analysis *Journal of Pediatric Surgery* , Volume 53 , Issue 12 , 2465 – 2469
33. Oue, T., Koshinaga, T., Okita, H. et al, Bilateral Wilms tumors treated according to the Japan Wilms Tumor Study Group protocol. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61:1184–118
34. Hubertus, J., Gunther, B., Becker, K. et al, Development of hypertension is less frequent after bilateral nephron sparing surgery for bilateral Wilms tumor in a long-term survey. *J Urol.* 2015;193:262–266

## LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

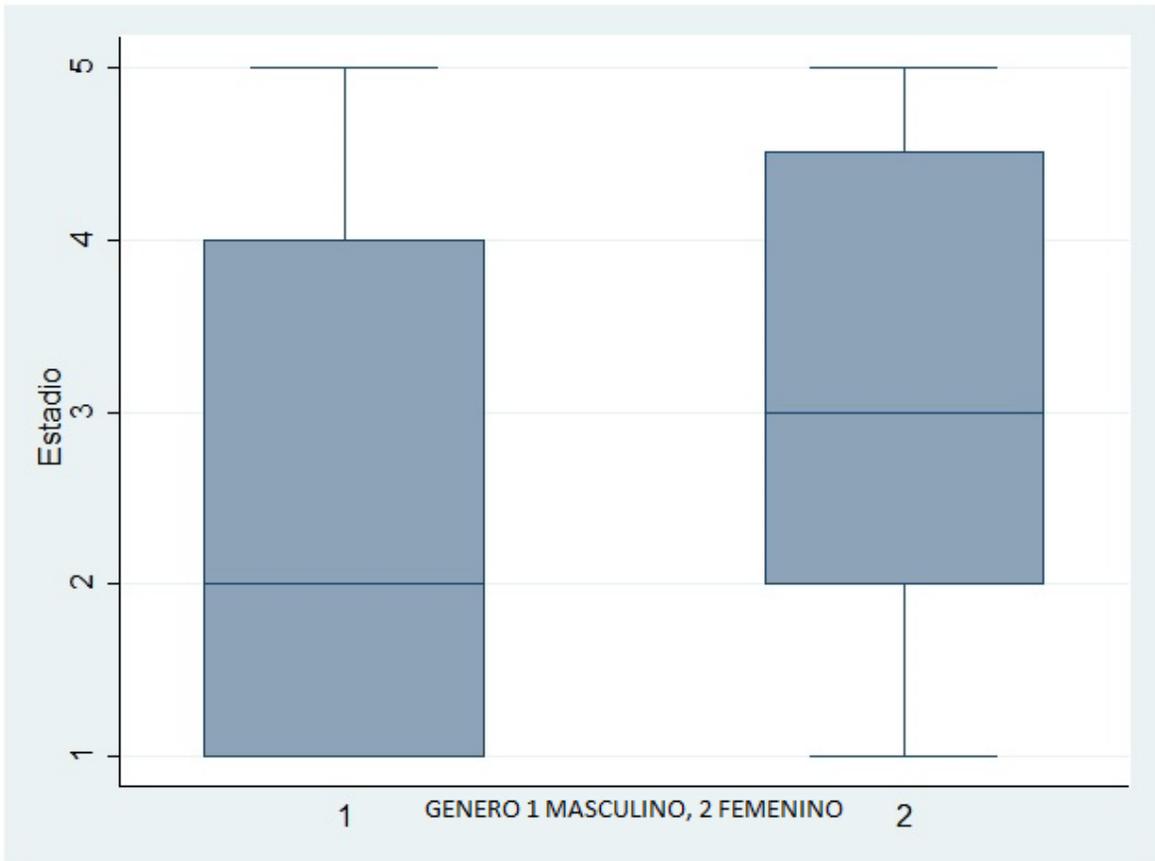
Se encuentra baja incidencia en pacientes con tumor de Wilms bilateral, lo cual puede dar lugar a sesgos en el presente estudio, siendo importante evaluar con una mayor cantidad de pacientes.

## ANEXOS

Edad al diagnóstico en años	Estadio					Total
	1	2	3	4	5	
.1	1 100.00 8.33	0 0.00 0.00	0 0.00 0.00	0 0.00 0.00	0 0.00 0.00	1 100.00 1.75
.4	1 100.00 8.33	0 0.00 0.00	0 0.00 0.00	0 0.00 0.00	0 0.00 0.00	1 100.00 1.75
1	2 25.00 16.67	3 37.50 23.08	0 0.00 0.00	0 0.00 0.00	3 37.50 27.27	8 100.00 14.04
1.7	0 0.00 0.00	1 100.00 7.69	0 0.00 0.00	0 0.00 0.00	0 0.00 0.00	1 100.00 1.75
2	3 16.67 25.00	3 16.67 23.08	4 22.22 28.57	3 16.67 42.86	5 27.78 45.45	18 100.00 31.58
2.1	1 100.00 8.33	0 0.00 0.00	0 0.00 0.00	0 0.00 0.00	0 0.00 0.00	1 100.00 1.75
2.4	0 0.00 0.00	0 0.00 0.00	0 0.00 0.00	0 0.00 0.00	1 100.00 9.09	1 100.00 1.75
2.5	0 0.00 0.00	1 100.00 7.69	0 0.00 0.00	0 0.00 0.00	0 0.00 0.00	1 100.00 1.75
2.8	0 0.00 0.00	0 0.00 0.00	0 0.00 0.00	0 0.00 0.00	1 100.00 9.09	1 100.00 1.75
3	3 37.50 25.00	1 12.50 7.69	2 25.00 14.29	1 12.50 14.29	1 12.50 9.09	8 100.00 14.04
4	1 14.29 8.33	3 42.86 23.08	2 28.57 14.29	1 14.29 14.29	0 0.00 0.00	7 100.00 12.28
5	0 0.00 0.00	1 25.00 7.69	1 25.00 7.14	2 50.00 28.57	0 0.00 0.00	4 100.00 7.02
6	0 0.00 0.00	0 0.00 0.00	1 100.00 7.14	0 0.00 0.00	0 0.00 0.00	1 100.00 1.75
7	0 0.00 0.00	0 0.00 0.00	2 100.00 14.29	0 0.00 0.00	0 0.00 0.00	2 100.00 3.51
8	0 0.00 0.00	0 0.00 0.00	2 100.00 14.29	0 0.00 0.00	0 0.00 0.00	2 100.00 3.51
Total	12 21.05 100.00	13 22.81 100.00	14 24.56 100.00	7 12.28 100.00	11 19.30 100.00	57 100.00 100.00

Pearson chi2(56) = 58.9877 Pr = 0.367  
Fisher's exact = 0.478

**Tabla 1: Análisis de Chi cuadrada, con corrección correlativa de Fishers Spearman, con valor general de 58.8 y Valor de P de 0.357 (No estadísticamente significativa).**



**Gráfica 4. Género vs estadio clínico**

Estadio	genero		Total
	1	2	
1	6 50.00	6 50.00	12 100.00
2	5 38.46	8 61.54	13 100.00
3	3 21.43	11 78.57	14 100.00
4	5 71.43	2 28.57	7 100.00
5	2 18.18	9 81.82	11 100.00
Total	21 36.84	36 63.16	57 100.00

Pearson chi2(4) = 7.5817 Pr = 0.108  
 Fisher's exact = 0.123

**Tabla 2: Análisis de Chi Cuadrada con tabla de correlativos donde se tiene valor general de P de 7.58 con valor de P de 0.109 con corrección de Fisher de 0.123. No estadísticamente significativo.**

HTA al dx 1 si 2 no	Estadio					Total
	1	2	3	4	5	
1	1 12.50	2 25.00	2 25.00	2 25.00	1 12.50	8 100.00
2	11 22.45	11 22.45	12 24.49	5 10.20	10 20.41	49 100.00
Total	12 21.05	13 22.81	14 24.56	7 12.28	11 19.30	57 100.00

Pearson chi2(4) = 1.7925 Pr = 0.774  
 Fisher's exact = 0.813

**Tabla 3: donde se observa el análisis de Chi2 para hipertensión al diagnóstico, donde no se observan datos estadísticamente significativos con Valor de P de 0.774, valor corregido e Fisher de 0.813. lo que demuestra que no existen diferencias estadísticamente significativas.**

HTA ACTUAL 1 SI 2 NO	Estadio					Total
	1	2	3	4	5	
1	2 18.18	1 9.09	1 9.09	2 18.18	5 45.45	11 100.00
2	10 21.74	12 26.09	13 28.26	5 10.87	6 13.04	46 100.00
Total	12 21.05	13 22.81	14 24.56	7 12.28	11 19.30	57 100.00

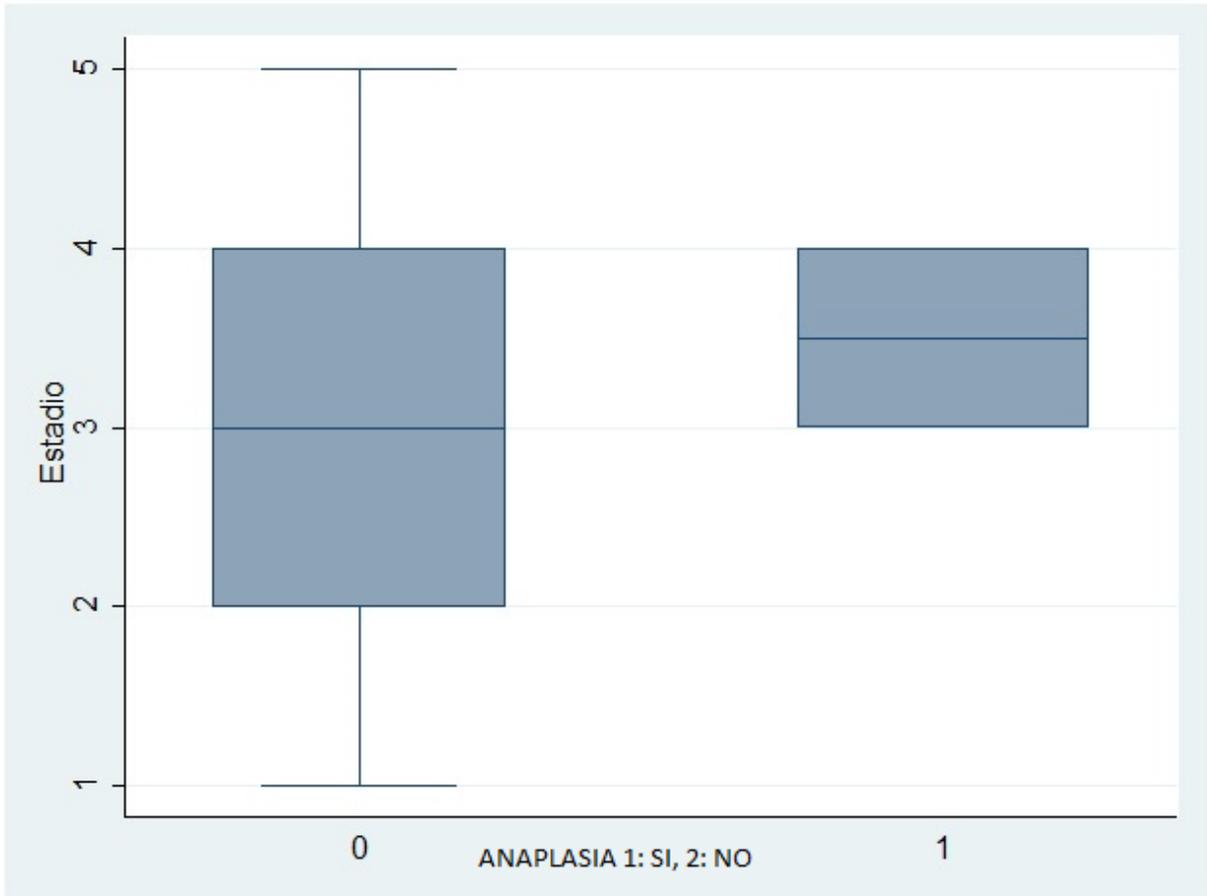
Pearson chi2(4) = 7.7246 Pr = 0.102  
 Fisher's exact = 0.113

**Tabla 4: Análisis de Chi Cuadrada donde se tiene con valor de P de 0.101 que no es estadísticamente significativo lo que evidencia con valor corregido de Fisher de 0.113.**

hematuria 1 si 2 no	Estadio					Total
	1	2	3	4	5	
1	3 16.67	3 16.67	5 27.78	4 22.22	3 16.67	18 100.00
2	9 23.08	10 25.64	9 23.08	3 7.69	8 20.51	39 100.00
Total	12 21.05	13 22.81	14 24.56	7 12.28	11 19.30	57 100.00

Pearson chi2(4) = 2.9977 Pr = 0.558  
 Fisher's exact = 0.590

**Tabla 5: Análisis de Chi 2 con valor de Chi de 2.997, donde valor de R es de 0.558 con corrección de Fisher es de 0.59 que también muestra que no existen datos estadísticamente significativos.**



**Gráfico 5. Anaplasia correlación con etapa clínica**

Anaplasia difusa (1:si, 0:no)	Estadio					Total
	1	2	3	4	5	
0	12 21.82	13 23.64	13 23.64	6 10.91	11 20.00	55 100.00
1	0 0.00	0 0.00	1 50.00	1 50.00	0 0.00	2 100.00
Total	12 21.05	13 22.81	14 24.56	7 12.28	11 19.30	57 100.00

Pearson chi2(4) = 4.2565 Pr = 0.372

Fisher's exact = 0.414

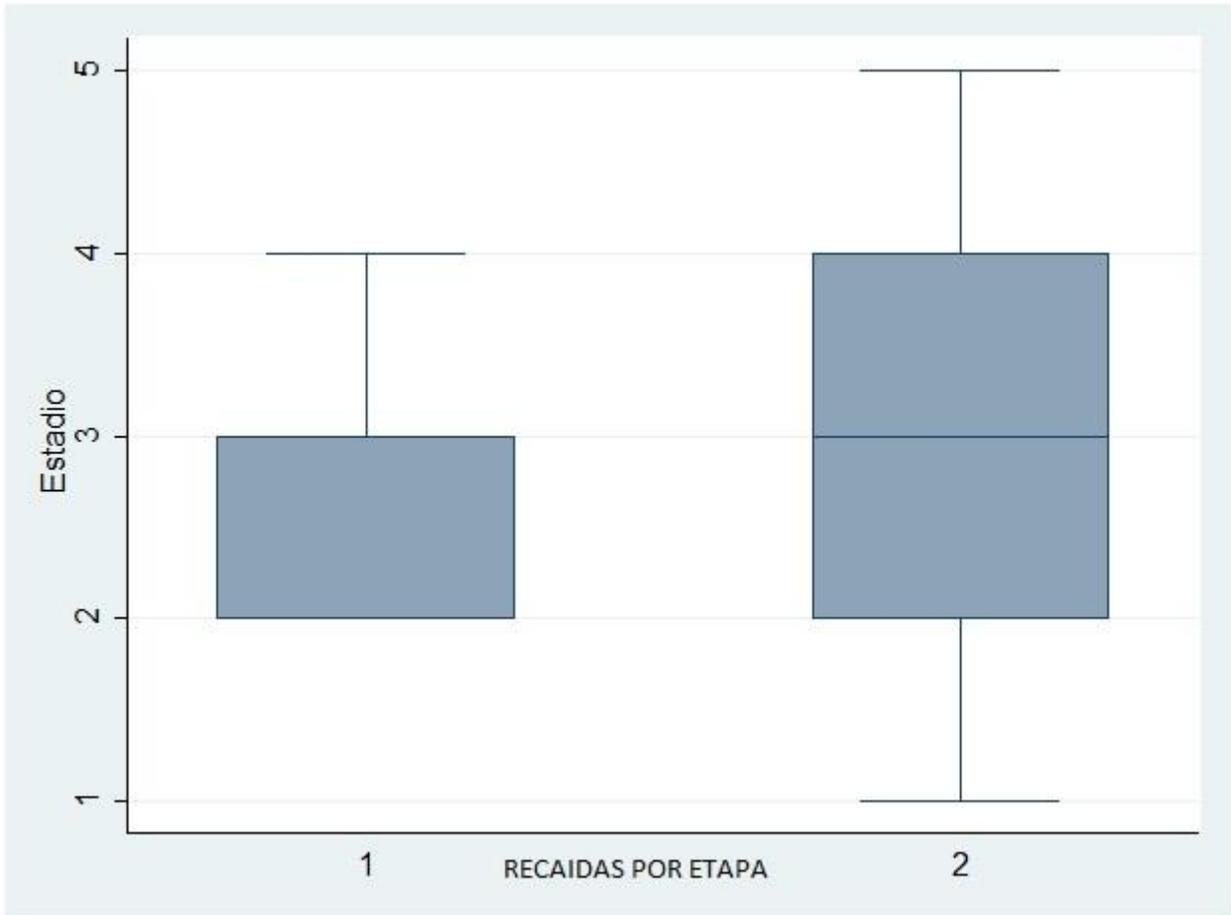
Fisher's exact = 0.000

**Tabla 6: Análisis de Chi 2 con corrección de Pearson con sumatoria de 4.25, y con P 0.372, Fisher corregido de 0.414, con datos de exactitud de Fisher con datos de 0.000, y se mantiene en significancia estadística en revisión.**

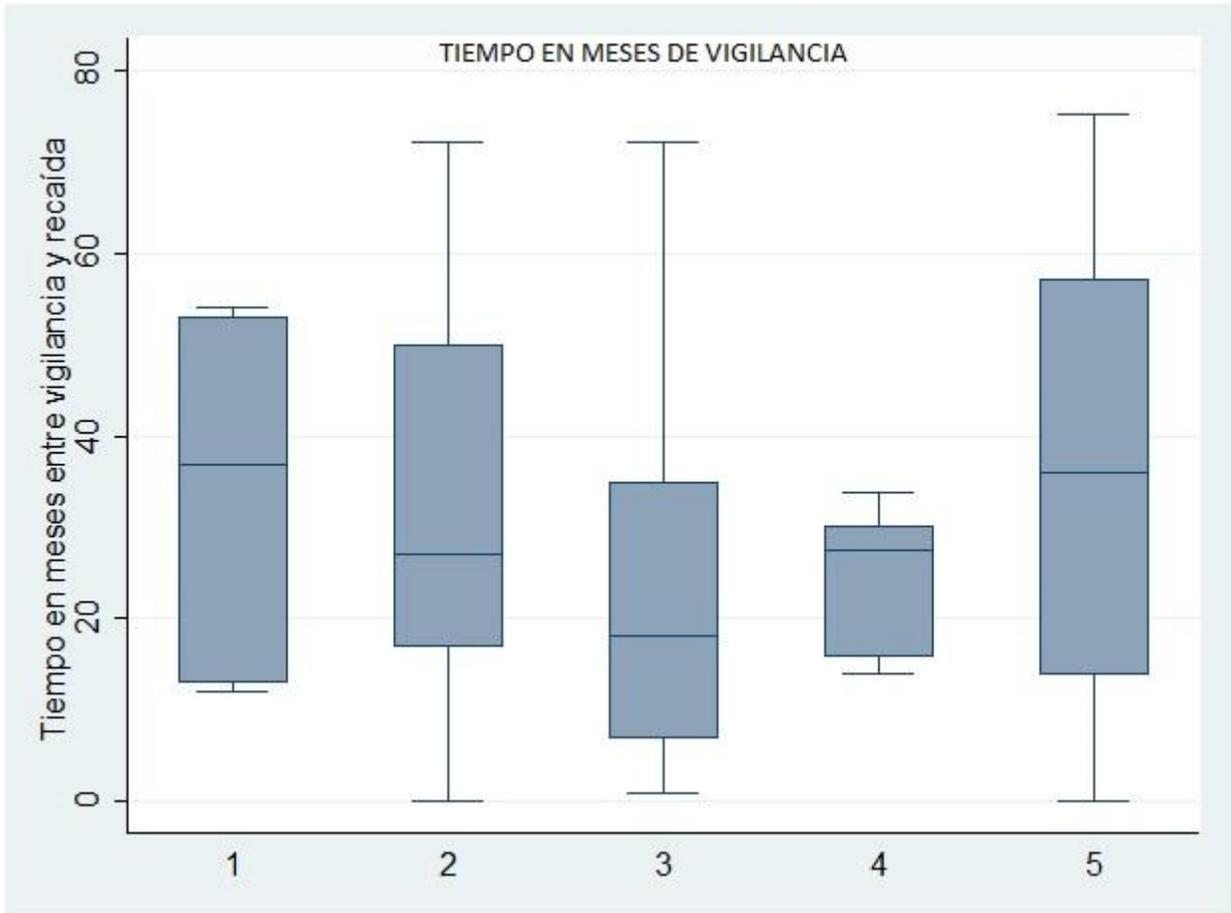
Quimioterapia prequirúrgica: si (1), no (2)	Estadio					Total
	1	2	3	4	5	
1	0 0.00	1 4.55	7 31.82	4 18.18	10 45.45	22 100.00
2	12 34.29	12 34.29	7 20.00	3 8.57	1 2.86	35 100.00
Total	12 21.05	13 22.81	14 24.56	7 12.28	11 19.30	57 100.00

Pearson chi2(4) = 27.2676 Pr = 0.000  
 Fisher's exact = 0.000

**Tabla 7: Se observa con datos estadísticos de Chi Cuadrada con valor sumario de 27.26, Y valor de P de 0.000 con corrección de Fisher de 0.000.**



**Gráfica 6. Recaída por etapa**



Gráfica 7: Tiempo en vigilancia por etapa