



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE AGUASCALIENTES

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

**TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE LA
ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA**

***ANÁLISIS DE LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
SOBREVIVIENTES DE TUMOR DE WILMS***

DR. JORGE ANDRÉS GONZÁLEZ NIETO

ASESOR DE TESIS: DR. RICARDO GONZÁLEZ PÉREZ MALDONADO

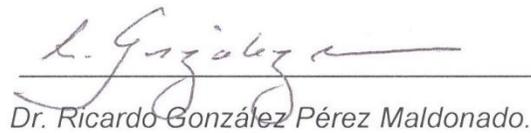
ASESOR METODOLOGICO: DR. RODOLFO DELGADILLO CASTAÑEDA

REVISOR UAA: DR. BENJAMÍN MADRIGAL ALONSO

AGUASCALIENTES, AGS. ENERO DEL 2012

AUTORIZACIÓN PARA IMPRESIÓN DE TESIS

He participado con el Dr. Jorge Andrés González Nieto en la elaboración de este trabajo de Tesis, por lo que autorizo la impresión y presentación de la misma ante la Universidad Autónoma de Aguascalientes y el Centenario Hospital Miguel Hidalgo, para continuar con los trámites correspondientes para su titulación.



R. González

Dr. Ricardo González Pérez Maldonado.

Asesor de Tesis



Rodolfo Delgadillo

Dr. Rodolfo Delgadillo Castañeda.

Asesor Metodológico

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme la oportunidad de vivir estos momentos...

Al Centenario Hospital Miguel Hidalgo por estos años de aprendizaje continuo que me han permitido conocer la Pediatría de cerca.

A mis maestros y compañeros que me compartieron sus conocimientos y experiencias en este trabajo tan comprometido.

A mis pacientes, los niños, por el respeto y paciencia que necesitan y por el sentido humano que en mi demandan.

DEDICATORIA

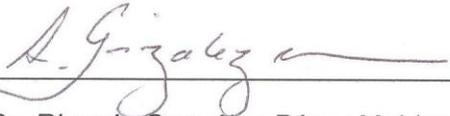
A Astrid por ser el motor y mi guía para continuar en este camino difícil y no desistir a pesar de las circunstancias, y a su familia por todo el apoyo incondicional que me han brindado.

A mi padre, con todo mi cariño.

A mi familia, en especial a mi madre, a Natalia y a mi tío Ernesto, por lo que representan en mi vida.

A todos... gracias.

DIRECTORIO

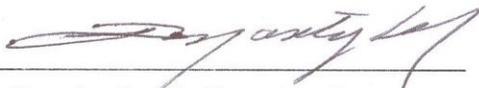


Dr. Ricardo González Pérez Maldonado

Asesor de Tesis

~~

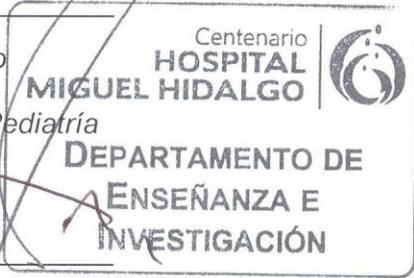
Dr. Rodolfo Delgadillo Castañeda
Asesor Metodológico~~

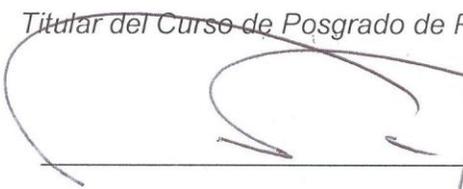


Dra. Lucila Martínez Medina
Jefe del Departamento de Pediatría



Dra. Ofelia Torres Coronado
Titular del Curso de Posgrado de Pediatría





Dr. Felipe de Jesús Flores Parkman Sevilla
Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

JORGE ANDRÉS GONZÁLEZ NIETO
ESPECIALIDAD PEDIATRÍA
PRESENTE

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis Titulado:

“ANÁLISIS DE LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS SOBREVIVIENTES DE TUMOR DE WILMS”

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:
Especialista en Pediatría

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

ATENTAMENTE
“SE LUMEN PROFERRE”
Aguascalientes, Ags., 23 de Enero de 2012.


DR. RAÚL FRANCO DÍAZ DE LEÓN
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

c.c.p. C. P. Ma. Esther Rangel Jiménez / Jefe de Departamento de Control Escolar
c.c.p. Archivo

RESUMEN

INTRODUCCIÓN.

El tumor de Wilms es la neoplasia maligna primaria renal más frecuente en la edad pediátrica. Se han realizado algunos estudios en los que se enfatiza en el tratamiento de esta patología y el uso concomitante de la quimioterapia y radioterapia, junto con la cirugía para el manejo adecuado de estos pacientes. Con todo esto, se ha logrado una supervivencia de estos pacientes muy elevada. Es el tumor renal más frecuente en edad pediátrica con una incidencia de 7.6 casos por 1'000,000 de habitantes y representa el 6% de todos los cánceres en edad pediátrica siendo la edad media al diagnóstico de 3 años. La causa es desconocida pero 5% se asocian a una mutación genética. Se considera una neoplasia embrionaria, trifásica ya que contiene elementos de distintas estirpes histológicas mostrando componentes blastemal, estromal y epitelial. Clínicamente se puede presentar como una masa abdominal (detectada por familiar) (75%), con hipertensión (26%), dolor abdominal (28%), hematuria macroscópica (18%) y microscópica (24%) y fiebre (22%). El diagnóstico hay que sospecharlo por la presentación clínica y finalmente hay que apoyarse del uso de los métodos de imagen como el USG Doppler y tomografía, así como estudios de extensión como los estudios genéticos. El tratamiento consiste en la eliminación quirúrgica de la neoplasia, uso de terapia neoadyuvante, uso de radioterapia.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Los expedientes de pacientes atendidos en el Servicio de Oncología Pediátrica que hayan ingresado durante el periodo de enero de 2005 a diciembre del 2011 con el diagnóstico de Tumor de Wilms y que hayan sobrevivido a la enfermedad. Pacientes que cuenten con determinación de creatinina sérica actual y con gammagrafía renal.

RESULTADOS

De todos los expedientes revisados, se incluyeron 18 pacientes, y se eliminaron 3 por defunción durante el tratamiento. De estos 18 pacientes, la mitad de los pacientes presentó insuficiencia renal crónica, 8 pacientes con inicio de quimioterapia al diagnóstico, y un paciente el cual había tenido resección del tumor inicial. De los pacientes que habían tenido quimioterapia previa, 7 presentaron falla renal con tratamiento convencional y 2 habían necesitado quimioterapia de salvamento. La función renal de los pacientes con insuficiencia renal fue del 100% a casi 100 meses de seguimiento en comparación con los pacientes que presentaron una disminución de la función renal del 20% aproximadamente, durante el mismo periodo de tiempo.

INDICE

CONTENIDO	PÁGINAS
AUTORIZACIÓN PARA IMPRESIÓN DE TESIS	<i>i</i>
AGRADECIMIENTOS	<i>ii</i>
DEDICATORIA	<i>iii</i>
DIRECTORIO	<i>iv</i>
CARTA DE LIBERACIÓN	<i>v</i>
RESUMEN	<i>vi</i>
ÍNDICE DE CONTENIDO	<i>vii</i>
INTRODUCCIÓN	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
MARCO TEÓRICO	2
JUSTIFICACIÓN	12
OBJETIVOS GENERALES	12
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
TIPO DE ESTUDIO	13
DISEÑO DE ESTUDIO	13
UNIVERSO DE TRABAJO	13
CRITERIOS	14
MATERIAL Y MÉTODOS	14
DEFINICIÓN DE VARIABLES	15
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	15
RESULTADOS	16
DISCUSIÓN	25
CONCLUSIONES	26
GLOSARIO	27
BIBLIOGRAFÍA	28

INTRODUCCIÓN

El tumor de Wilms es la neoplasia maligna primaria renal más frecuente en la edad pediátrica. Se han realizado algunos estudios en los que se enfatiza en el tratamiento de esta patología y el uso concomitante de la quimioterapia y radioterapia, junto con la cirugía para el manejo adecuado de estos pacientes. Con todo esto, logrando una sobrevivencia de estos pacientes muy elevada [1]. Por lo que conocer la función renal es de suma importancia para la sobrevida de estos pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El funcionamiento renal en los pacientes sobrevivientes de tumor de Wilms no ha sido evaluado en el Servicio de Oncología Pediátrica de nuestro hospital, al concluir el tratamiento médico - quirúrgico, ni tampoco se ha dado seguimiento a largo plazo. Por lo que se desconoce las condiciones funcionales del riñón en estos pacientes.

MARCO TEÓRICO

El tumor de Wilms también recibe también el nombre de nefroblastoma y puede afectar ambos riñones, pero normalmente se presenta sólo en uno. Se cree que el tumor comienza a crecer mientras el feto se desarrolla en el vientre materno, debido a un problema en la génesis de algunas células destinadas a formar los riñones. Es la causa más común de neoplasia maligna en el riñón en la edad pediátrica [3].

EPIDEMIOLOGIA.

Se presentan 7 a 8 casos por cada millón de adolescentes, lo cual representa el 6.3% de todos los cánceres en edad pediátrica. En Estados Unidos se reportan aproximadamente 500 casos nuevos al año, representando la cuarta causa de cáncer con histología definida en este grupo etario [3]. La incidencia de este tumor depende de la región y el grupo étnico. En población China, se presenta 2.5 casos por cada millón de habitantes y afroamericanos hasta 10.9 casos. Tiene una ligera predominancia en mujeres con respecto a hombres de 0.92 a 1 respectivamente. La media al diagnóstico es de 44 meses en enfermedad unilateral y 31 meses en patología bilateral. Esta patología en población adulta es rara [1-3].

El tumor de Wilms familiar es raro (1.5%), siendo el 60% de los casos bilateral comparado con 7% en los casos esporádicos. Siendo la media del diagnóstico de estos pacientes de 35 meses en presentación unilateral y 16 meses bilateral [3].

GENÉTICA

Desde los inicios de la década de los 90s se han encontrado varias regiones cromosómicas asociadas al tumor.

Existen cuatro tipos:

- **WT-1:** se asocia a aniridia, retraso mental y anomalías genitourinarias. El gen responsable se encuentra en el cromosoma 11p13 y presenta mutaciones en sus dos alelos. Reportándose una fuerte asociación con aniridia, anomalías genitourinarias, y retardo mental (WAGR) mayor al 30%. Se sabe que es un factor de transcripción que influye fuertemente en la organogénesis del riñón y las gónadas y que su rol en la tumorigénesis no está bien definida aun [3].
- **WT-2:** presenta anomalías en el cromosoma 11p15 y da lugar al llamado síndrome de Beckwith-Weidemann, que no tienen ninguno de los síntomas previos. En este síndrome se presenta macrosomía al nacer, macroglosia, organomegalia, hemihipertrofia, hipoglicemia neonatal, defectos de la pared abdominal. Estos pacientes tienen el 5- 10% de presentar tumor de Wilms. Así como tiene una predisposición a presentar tumores malignos como el hepatoblastoma, carcinoma

adrenal, neuroblastoma y rhabdomyosarcoma. Algunos otros genes se han vinculado en la tumorigénesis como IGF2, H19 y p57 [3].

- **FWT1:** que se encuentra en el brazo largo del cromosoma 17.
- **FWT2:** que se encuentra en el brazo largo del cromosoma 19.

Los brazos cromosómicos 16q, 1p, 7p y 17p, donde está contenido el gen p53, parecen no predisponer al desarrollo de esta neoplasia, pero pueden estar asociados a aspectos del fenotipo, lo cual influye en los resultados del tratamiento [1].

PATOLOGIA

Clásicamente el tumor de Wilms consiste en una neoplasia embrionaria, trifásica ya que contiene elementos de distintas estirpes histológicas mostrando componentes blastemal, estromal y epitelial [3-4]. Este análisis debe ser realizado por un patólogo experto. La presencia de anaplasia es considerado un factor de mal pronóstico que se presenta entre el 5 al 10% de los tumores y principalmente en niños mayores de 2 años, considerándolo como de histología desfavorable (HDF) y el resto de los tumores como histología favorable (HF) [3-4].

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Antes del diagnóstico de tumor de Wilms, la mayoría de los niños no presentan ninguna señal de cáncer. Con frecuencia, uno de los padres descubre un bulto firme y liso en el abdomen del niño. Es común que la masa alcance un tamaño considerable antes de ser descubierta; el peso promedio de los tumores de Wilms es de 450 gramos en el momento de recibir el diagnóstico.

Algunos niños también pueden presentar náuseas, dolor abdominal, hipertensión, hematuria, hiporexia o fiebre (20- 30%) [3].

Aun cuando los tumores de Wilms suelen ser grandes en el momento de su detección, la mayoría de ellos no se ha extendido a otras partes del cuerpo. Esto hace que resulte más sencillo tratarlos que si tuviesen metástasis a otras partes del cuerpo. La diseminación puede ser local o hematológica, siendo la primera la que invade el hilio renal hasta penetrar en la cápsula, así como invasión a la vena renal ocasionando formación de trombos en el interior de la vena y posteriormente diseminándose a otros sitios. Los sitios más comúnmente afectados por vía hematológica son el pulmón y el hígado [3].

DIAGNÓSTICO

Para confirmar el diagnóstico de tumor de Wilms y determinar el estadio de la enfermedad, se realizan varios estudios. Es posible que se recurra a los siguientes estudios:

- *Ultrasonido (o ecografía)*

Suele ser la primera herramienta que se utiliza para diagnosticar la enfermedad, siendo la técnica con Doppler la más recomendada [3].

- *Tomografía computada.*

Es sumamente útil para la detección de tumores y para determinar si el cáncer se ha extendido a otras zonas del cuerpo.

- *Resonancia magnética nuclear.*

Facilita la diferenciación entre estructuras renales y la tumoración.

- *Radiografía.*

Se utilizan para buscar las zonas con metástasis, especialmente en los pulmones, por lo que se considera de rutina la realización de radiografía de tórax.

- *Gammagrafía renal*

Estudio de medicina nuclear en el cual se utiliza una pequeña cantidad de material radiactivo (radioisótopo) para medir el funcionamiento de los riñones.

- *Análisis de laboratorio*

La realización de examen general de orina (EGO) y de estudios de hemograma, cuenta leucocitaria así como análisis de plaquetas, son de rutina ya que nos orientan sobre las condiciones generales de los pacientes, así como la presencia de alteraciones en la celularidad de estos pacientes. También es importante tomar tiempos de coagulación para los pacientes que serán sometidos a una intervención quirúrgica.

- *Función renal*

Se realizara por la fórmula de Schwartz para estimar el nivel de filtración glomerular a partir de la creatinina plasmática (2).

$$FG = \frac{T \times K}{Pcr}$$

FG: filtración glomerular en ml/min/ 1.73

T: talla (cm)

Pcr: creatinina plasmática

K: constante de proporcionalidad que depende de la excreción urinaria de creatinina por unidad de tamaño corporal.

Y puede ser variable:

1. RN a término : 0,45% (hasta un año)
2. RN bajo peso: 0,33% (hasta un año)
3. Niños mayores y adolescentes mujeres: 0,55%
4. Adolescentes varones: 0,70%

Valores normales de filtración glomerular

Edad	TFG (media)(ml/min/1,73m2)	INTERVALO (ml/min/1,73m2)
<i>Neonatos < 34 semanas de edad gestacional</i>		
2-8 días	11	11-15
4-28 días	20	15-28
30-90 días	50	40-65
<i>Neonatos >34 semanas de edad gestacional</i>		
2-8 días	39	17-60
4-28 días	47	26-68
30-90 días	58	30-86
1-6 meses	7	39-114
6-12 meses	103	49-157
12-19 meses	127	62-191
2 años- adulto	127	89-165

La probabilidad de que el tumor de Wilms sea hereditario es tan baja que no existen análisis para determinar qué personas podrían pasar la enfermedad a sus hijos. Sin embargo, algunos factores genéticos, como síndromes con ciertas malformaciones, pueden incrementar las probabilidades de desarrollar la enfermedad. Quienes tienen antecedentes familiares o personales del síndrome de Beckwith-Wiedemann (una afección en la que los órganos internos son más grandes de lo habitual), el síndrome WAGR (caracterizado por malformaciones en el iris, los riñones, el tracto urinario y los genitales) o el síndrome de Denys-Drash (malformación en los genitales externos de los varones) tienen más riesgo de desarrollar la enfermedad.

Los niños que poseen factores de riesgo de desarrollar un tumor de Wilms deben realizarse ecografías cada tres meses hasta los 6 ó 7 años para descartar la enfermedad. Quienes presentan un riesgo más elevado tal vez deban continuar durante más tiempo con las ecografías.

TRATAMIENTO

El tratamiento se determina de acuerdo con varios factores. El más importante es el estadio del cáncer en el momento del diagnóstico, acompañado por la condición o la

histología de las células cancerosas cuando se las observa en un microscopio. Una histología "favorable" indica que las probabilidades de cura son buenas mientras que los tumores con una histología "desfavorable" son más agresivos y difíciles de curar. Aproximadamente el 95% de los tumores de Wilms tienen una histología favorable.

Los médicos utilizan un sistema de estadificación para describir el grado del tumor con metástasis. Es sumamente útil para determinar el pronóstico (posibilidad de cura) y el tratamiento. Por ejemplo, los niños con una variante muy agresiva de la enfermedad deben recibir un régimen intensivo de medicación para tener las mejores probabilidades de curarse. Un niño con una enfermedad menos invasiva debe recibir la cantidad mínima necesaria de medicación para reducir los efectos secundarios a largo plazo por la toxicidad.

Los estadios son los siguientes:

- ✓ **Estadio I:** El cáncer está presente únicamente en un riñón y es posible extirparlo totalmente por medio de una cirugía. Aproximadamente el 41% de los tumores de Wilms se detectan en el estadio I.
- ✓ **Estadio II:** El cáncer se ha extendido más allá del riñón y afecta la zona que lo rodea, pero se puede extirpar totalmente con una cirugía. Aproximadamente el 23% de los tumores se detectan en el estadio II.
- ✓ **Estadio III:** El cáncer no se ha extendido más allá del abdomen, pero no es posible extirparlo totalmente con una cirugía. Aproximadamente el 23% de los tumores se detectan en el estadio III.
- ✓ **Estadio IV:** El cáncer se ha extendido a partes distantes del cuerpo; generalmente, a los pulmones, el hígado, los huesos y/o el cerebro. Aproximadamente el 10% de los tumores se detectan en el estadio IV.
- ✓ **Estadio V:** El cáncer está presente en ambos riñones cuando se realiza el diagnóstico (también recibe el nombre de "tumores bilaterales"). Aproximadamente el 5% de los tumores se detectan en el estadio V.

El tratamiento más utilizado para tratar los tumores de Wilms es la cirugía. En los casos de estadio I al IV, se realiza una nefrectomía total, que consiste en la extirpación del cáncer junto con todo el riñón, la uretra, la glándula suprarrenal y el tejido graso circundante.

Como los pacientes que se encuentran en el estadio V presentan cáncer en ambos riñones, la extirpación de ambos provocaría insuficiencia renal y obligaría a realizar un trasplante de riñón. Por lo tanto, los médicos suelen extirpar la mayor cantidad de cáncer posible y conservar la mayor cantidad de tejido renal sano para evitar tener que recurrir a un trasplante.

Sin importar el estadio y la histología, todos los planes de tratamiento suelen incluir tanto cirugía como quimioterapia. En los estadios más avanzados, también puede ser necesario utilizar radioterapia. Ambos tratamientos implican riesgos a corto y largo plazo. Las

molestias temporales o de corto plazo pueden incluir náuseas y vómitos, pérdida del apetito, mucositis, fatiga, pérdida del cabello, inmunosupresión y hemorragias.

Los posibles efectos a largo plazo incluyen el desarrollo de cánceres secundarios (como leucemia) o daño a otros órganos como el corazón generando algún grado de miocardiopatía, o el riñón generando algún grado de disfunción.

EFFECTOS TARDÍOS EN EL SISTEMA URINARIO

Los tratamientos para el cáncer que predisponen a sufrir de lesiones renales tardías e hipertensión incluyen sustancias quimioterapéuticas específicas (cisplatino, carboplatino e ifosfamida), así como la radiación renal y la nefrectomía [5]. El cisplatino puede causar daños glomerulares y tubulares que resultan en una disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) y pérdida de electrolitos (en particular, magnesio, calcio y potasio). Aproximadamente 50% de los pacientes pueden experimentar una hipomagnesemia duradera. El uso simultáneo de ifosfamida y cisplatino aumenta el riesgo de lesiones renales [5]. El carboplatino es un análogo del cisplatino y es menos nefrotóxico que el cisplatino. La combinación de carboplatino con ifosfamida se puede relacionar con más daño renal que la combinación de cisplatino con ifosfamida [6-8]. Del mismo modo que con respecto a la ototoxicidad, se deben realizar un seguimiento a largo plazo de un mayor número de sobrevivientes tratados con carboplatino antes de poder definir mejor la posibilidad de toxicidad renal.

La ifosfamida también puede causar toxicidad glomerular y tubular, con acidosis tubular renal y síndrome de Fanconi, que es un defecto tubular proximal caracterizado por un deterioro de la reabsorción de glucosa, aminoácidos, fosfato y bicarbonato. Las dosis de ifosfamida mayores de 60 g/m² y hasta 100 g/m², una edad menor de 5 años en el momento del tratamiento y la combinación de cisplatino con carboplatino aumentan el riesgo de toxicidad tubular renal relacionada con la ifosfamida [9-11]. Las anomalías de la filtración glomerular son menos comunes y, cuando se encuentran, habitualmente no son de importancia clínica. Las anomalías más comunes se producen cuando el funcionamiento tubular proximal es mayor que el funcionamiento tubular distal; no obstante, la prevalencia de estos hallazgos resulta incierta y es necesario estudiar más cohortes más numerosas con seguimiento a largo plazo [5,12-15]. En un estudio francés que evaluó la incidencia de la toxicidad renal tardía después de la administración de ifosfamida, se notificó un funcionamiento tubular normal en 90% de los sobrevivientes de cáncer infantil estudiados (mediana de seguimiento de 10 años); 79% de los sobrevivientes de cáncer tenían una TFG normal y todos tenían bicarbonato y calcio normales en el suero. Se observó hipomagnesemia e hipofosfatemia en 1% de los sobrevivientes de cáncer. Si bien se detectó glucosuria en 37% de los sobrevivientes, esta fue leve en 95% de los casos. Se observó proteinuria en 12% de los sobrevivientes de cáncer. En un análisis multifactorial, la dosis de ifosfamida y el intervalo desde la administración de la terapia fueron factores pronósticos de tubulopatía; la edad más avanzada en el momento del diagnóstico y el intervalo desde la administración de la terapia fueron factores pronósticos de una TFG anormal [11].

Se notificó que las dosis altas de metotrexato (1.000–33.000 mg/m²) causa disfunción renal aguda en 0 a 12,4% de los pacientes. Esto tiene como resultado la eliminación diferida de la droga, pero no se describieron secuelas renales a largo plazo [16].

La irradiación del riñón puede resultar en nefritis por radiación o nefropatía después de un período de latencia de 3 a 12 meses. Las dosis mayores de 20 Gy pueden causar una nefropatía importante [17]. El efecto de la radioterapia en el riñón se examinó mejor en sobrevivientes de tumores de Wilms infantiles. En general, los estudios mostraron que el riesgo de insuficiencia renal es más alto para los niños que reciben dosis altas de radiación [18-20]. En una cohorte de sobrevivientes de tumores de Wilms evaluada después de cinco años de haber recibido radiación abdominal, la prevalencia de insuficiencia renal, definida como hipertensión, fue de aproximadamente 7% [21]. En un estudio se examinó el espectro de insuficiencia renal en 55 pacientes de los 5.823 pacientes tratados por tumor de Wilms. La incidencia de insuficiencia renal 16 años después del diagnóstico fue de 0,6% en los pacientes con enfermedad unilateral y de 13% en los pacientes con enfermedad bilateral. Las etiologías más comunes de insuficiencia renal fueron la nefrectomía bilateral por un tumor resistente al tratamiento o recidivante, un tumor que avanzó en el riñón restante sin nefrectomía, el síndrome de Denys-Drash (SDD) y la nefritis por radiación [18]. En otro estudio del National Wilms Tumor Group de niños tratados entre 1969 a 1995, 58 de 5.976 niños presentaron falla renal; la mediana de seguimiento fue de 11 años. Los pacientes con enfermedad bilateral y unilateral tuvieron una incidencia de falla renal a los 20 años de 5,5% y 1,0%, respectivamente. En un estudio de 40 sobrevivientes de tumor de Wilms tratados en Inglaterra, el tratamiento de un tumor de Wilms sin radioterapia dirigida al flanco o el abdomen no se relacionó con una nefrotoxicidad significativa [20]. Los pacientes predispuestos a síndromes como el SDD, síndrome de WAGR (tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias, retraso mental) o anomalías genitourinarias masculinas tuvieron una incidencia mucho más alta de falla renal a los 20 años: 62.4, 38.3 y 10.9%, respectivamente.

En el entorno de un trasplante de células madre hematopoyéticas, menos de 15% de los niños sufrirán de insuficiencia renal crónica o hipertensión; el riesgo se relaciona con las sustancias nefrotóxicas utilizadas en un esquema de fraccionamiento de ICT y con el intervalo entre fracciones [22-25].

Los sobrevivientes de cáncer infantil tratados con cirugía pélvica o del sistema nervioso central, quimioterapia con alquilantes, incluso ciclofosfamida o ifosfamida, o radioterapia pélvica pueden experimentar tales efectos tardíos en la vejiga urinaria como cistitis hemorrágica, fibrosis vesical, vejiga neurogénica o disfuncional, y cáncer de vejiga [26].

EFFECTOS TARDÍOS EN EL RIÑÓN

Terapia predisponente	Efectos renales o genitourinarios	Evaluación del estado de salud
<p><i>AINE = antiinflamatorios no esteroideos; GR/CAV = eritrocitos por campo de alto voltaje (examen microscópico); NUS = nitrógeno ureico en sangre.</i></p>		
<p><i>Ciclofosfamida o ifosfamida, radiación que afecta la vejiga o el tracto urinario.</i></p>	<p><i>Toxicidad en la vejiga (cistitis hemorrágica, fibrosis vesical, micción disfuncional, reflujo vesico-ureteral, hidronefrosis)</i></p>	<p><i>Antecedentes: hematuria, urgencia o frecuencia urinaria, incontinencia o retención urinaria, disuria, nicturia, flujo urinario anormal.</i></p>
		<p><i>Análisis de orina.</i></p>
		<p><i>Cultivo de orina, proporción de calcio o creatinina en una mancha de orina, y ecografía de los riñones y la vejiga para pacientes con hematuria microscópica (definida como ≥ 5 GR/CAV en por lo menos dos ocasiones)</i></p>
		<p><i>Referencia a una consulta nefrológica o urológica para pacientes con hematuria microscópica con cultivo negativo y ecografía anormal, o proporción de calcio/creatinina anormales.</i></p>
<p><i>Cisplatino o carboplatino, ifosfamida</i></p>	<p><i>Toxicidad renal (lesión glomerular, lesión tubular [acidosis tubular renal], síndrome de Fanconi,</i></p>	<p><i>Presión arterial.</i></p>
		<p><i>Concentraciones de NUS, creatinina, Na, K, Cl, CO₂, Ca, Mg, PO₄</i></p>

	<i>raquitismo hipofosfatémico)</i>	<p><i>Análisis de orina.</i></p> <p><i>Complemento de electrolitos para pacientes con pérdida persistente de electrolitos.</i></p> <p><i>Consulta nefrológica para pacientes con hipertensión, proteinuria o insuficiencia renal en avance.</i></p>
<i>Metotrexato, radiación que afecta los riñones o el tracto urinario</i>	<i>Toxicidad renal (insuficiencia renal, hipertensión)</i>	<p><i>Presión arterial.</i></p> <p><i>Concentraciones de NUS, creatinina, Na, K, Cl, CO₂, Ca, Mg, PO₄</i></p> <p><i>Análisis de orina.</i></p> <p><i>Consulta nefrológica para pacientes con hipertensión, proteinuria o insuficiencia renal en avance.</i></p>
<i>Nefrectomía</i>	<i>Toxicidad renal (proteinuria, hiperfiltración, insuficiencia renal)</i>	<p><i>Presión arterial</i></p> <p><i>Concentraciones de NUS, creatinina, Na, K, Cl, CO₂, Ca, Mg, PO₄</i></p> <p><i>Análisis de orina.</i></p> <p><i>Intercambiar opiniones sobre deportes de contacto, seguridad cuando se practica ciclismo (por ejemplo, evitar lesiones causadas por los manubrios) y uso correcto de cinturones de seguridad (por ejemplo, usar los cinturones de seguridad subabdominales alrededor de la cadera, no alrededor de la cintura)</i></p>

		<p>Aconsejar el uso cuidadoso de AINE.</p> <p>Consulta nefrológica para pacientes con hipertensión, proteinuria o insuficiencia renal en avance</p>
Nefrectomía, cirugía pélvica, cistectomía	Hidrocele	Examen de los testículos.
Cistectomía	Complicaciones relacionadas con la cistectomía (infecciones crónicas del tracto urinario, disfunción renal, reflujo vesico-ureteral, hidronefrosis, depósito de cálculos, deficiencia de vitamina B ₁₂)	Evaluación urológica.
		Concentración de vitamina B ₁₂
Cirugía pélvica, cistectomía	Incontinencia urinaria, obstrucción del tracto urinario	Antecedentes: hematuria, urgencia o frecuencia urinaria, incontinencia o retención urinaria, disuria, nicturia, flujo urinario anormal.
		Orientación sobre ingesta adecuada de líquidos, micción regular, búsqueda de atención médica por síntomas de disfunción miccional o infecciones del tracto urinario, cumplimiento con el régimen de cateterismo vesical recomendado.
		Consulta urológica para pacientes con micción disfuncional o infecciones del tracto urinario que recidivan.

JUSTIFICACIÓN

1. *Desconocimiento de la función renal en los pacientes sobrevivientes de Tumor de Wilms en nuestro hospital con la determinación de creatinina sérica y realización de gammagrafía renal.*
2. *Analizar las condiciones clínicas de los pacientes atendidos en el Servicio de Oncología Pediátrica de nuestro hospital.*
3. *Cuál es la prevalencia del Tumor y que características manifiesta en los pacientes atendidos en nuestro hospital.*

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Conocer el filtrado glomerular (FG), en los pacientes con tumor de Wilms que han sobrevivido, en el Servicio de Oncología Pediátrica del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. *Prevalencia insuficiencia renal en pacientes sobrevivientes de tumor de Wilms.*
2. *Determinar los factores de riesgo que contribuyen para el desarrollo de insuficiencia renal crónica.*
3. *Mortalidad de los pacientes con Tumor de Wilms atendidos en nuestro hospital.*

TIPO DE ESTUDIO

Retrospectivo, analítico.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Observacional y transversal.

UNIVERSO DE TRABAJO

Todos los pacientes atendidos en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo con diagnóstico de tumor de Wilms en el periodo comprendido de enero del 2005 a diciembre de 2011.

CRITERIOS

INCLUSIÓN

1. *Todo paciente pediátrico que ingrese al Servicio de Oncología Pediátrica con el diagnóstico de Tumor de Wilms, en el periodo comprendido de enero de 2005 hasta diciembre de 2011.*
2. *Edad de 1/12 meses a 16 años.*

EXCLUSIÓN

1. *Pacientes que no cuenten con diagnóstico histopatológico.*
2. *Pacientes con falla renal previa.*
3. *Expedientes incompletos al recolectar los datos.*
4. *Pacientes que no concluyan tratamiento en este hospital.*

ELIMINACIÓN

1. *Pacientes con masa abdominal en estudio.*
2. *Pacientes que fallezcan durante el tratamiento.*

MATERIAL Y METODOS

SUJETOS EN ESTUDIO

Una vez aprobado por el Comité de Ética e Investigación, se analizarán los expedientes de los pacientes pediátricos atendidos en el Servicio de Oncología Pediátrica que hayan ingresado durante el periodo de enero de 2005 a diciembre del 2011 con el diagnóstico de Tumor de Wilms y que hayan sobrevivido a la enfermedad. Y posteriormente se solicitara la determinación de creatinina sérica como marcador de función renal y gammagrafía renal con radiofármaco para evaluar el funcionamiento del riñón presente.

DEFINICION DE VARIABLE

VARIABLE DEPENDIENTE

1. *Insuficiencia renal crónica*

VARIABLE INDEPENDIENTE

1. *Tumor de Wilms*
2. *Edad.*
3. *Sexo.*
4. *Peso.*
5. *Resección tumoral y sitio anatómico de la tumoración.*
6. *Quimioterapia coadyuvante.*
7. *Compromiso renal izquierdo vs derecho.*
8. *Metástasis al diagnóstico.*

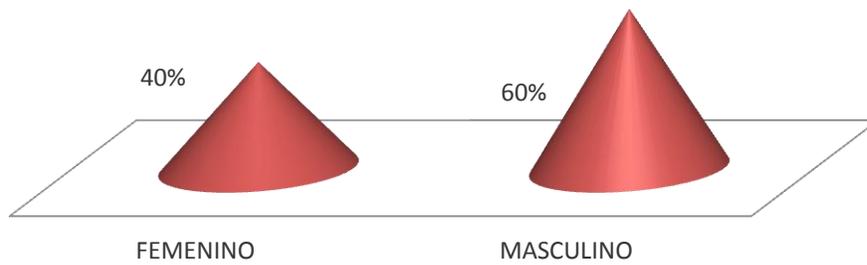
ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- *Estadística descriptiva.*
- *Prueba U de Mann-Whitney.*
- *Prueba exacta de Fisher.*
- *Tablas de contingencia.*
- *Kaplan Meier para sobrevida en los pacientes.*
- *Software SPSS 18.*
- *Software SYSTAT 12.*
- *ENDNOTE 2010 (apoyo bibliográfico).*

RESULTADOS

De la población estudiada, se capturaron los datos de los expedientes de 18 pacientes en los que se encontraron que el 60% son del sexo masculino y 40% femenino.

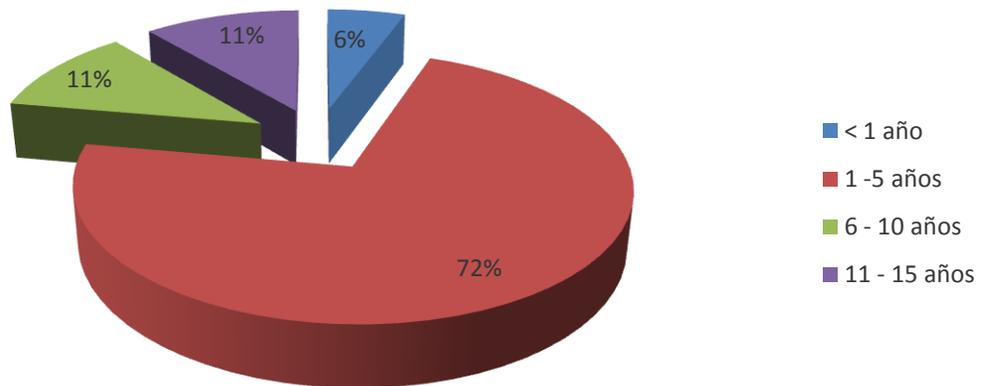
SEXO



Gráfica 1.

La edad al diagnóstico de los pacientes fue del 72% para el grupo de 1 a 5 años.

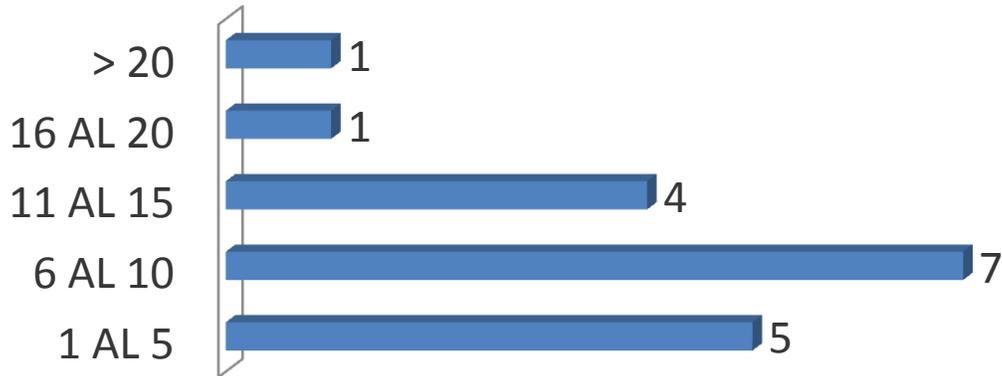
EDAD AL DIAGNÓSTICO



Gráfica 2.

Actualmente, la mayoría de los pacientes sobrevivientes se encuentran en el grupo de edad de 6 a 10 años (7 pacientes).

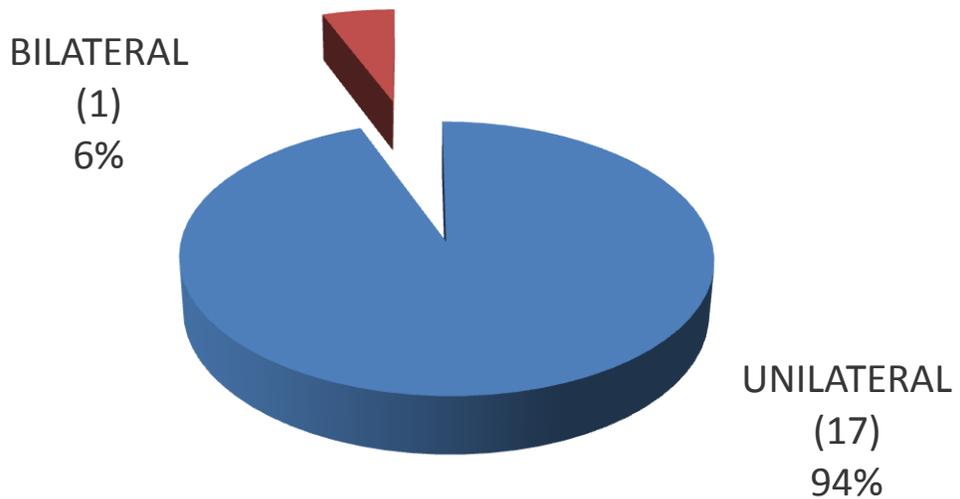
EDAD ACTUAL



Gráfica 3.

Del total de pacientes nefrectomizados, el 94% correspondió a los que fueron unilaterales, con solo un paciente, y de presentación bilateral.

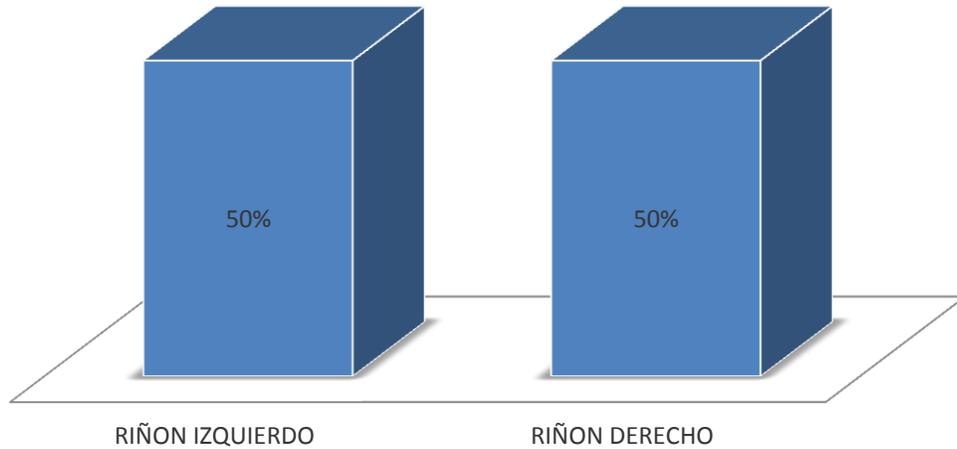
NEFRECTOMIA UNILATERAL / BILATERAL



Gráfica 4.

Los pacientes que tuvieron resección unilateral, 50% fue de predominio derecho y 50% del izquierdo.

NEFRECTOMIA

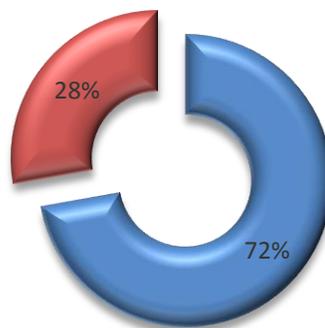


Gráfica 5.

Se analizaron a todos los pacientes al inicio de tratamiento, los que requirieron de primera instancia resección tumoral y los que estaba indicado quimioterapia. Encontrando que 28% iniciaron tratamiento con resección del tumor y 72% recibieron quimioterapia al diagnóstico.

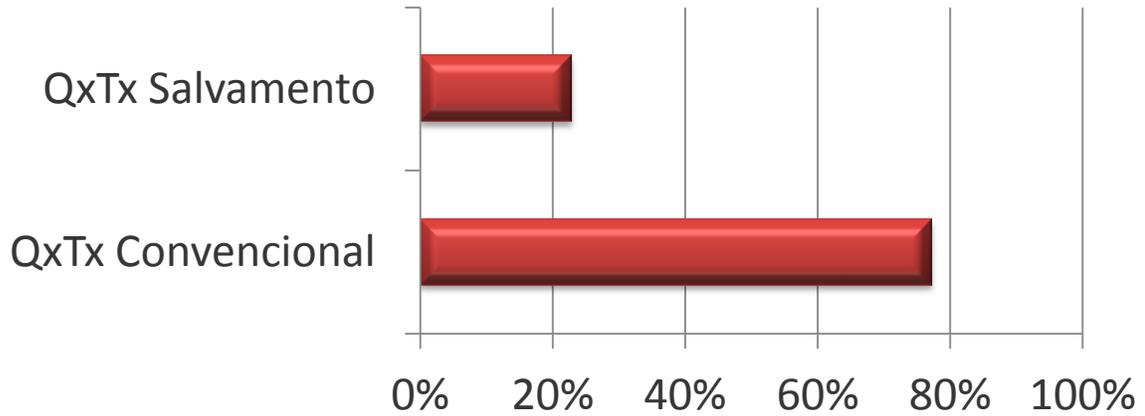
Pacientes al Diagnóstico

■ Px Quimioterapia ■ Px Cirugía



Gráfica 6.

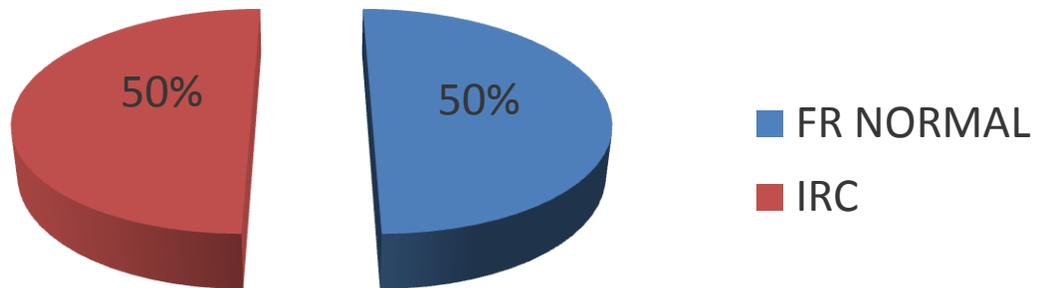
Los pacientes que habían recibido quimioterapia, fueron separados en dos grupos conformados por los que tuvieron tratamiento convencional con vincristina y actinomicina D y los que tuvieron tratamiento de salvamento. Reportando que casi el 80% había recibido terapia convencional.



Gráfica 7.

Del total de los pacientes sobrevivientes de tumor de Wilms, la mitad de ellos presentó algún grado de insuficiencia renal crónica.

SOBREVIVIENTES TUMOR DE WILMS



Gráfica 8.

Se analizaron los pacientes que al diagnóstico habían iniciado tratamiento con quimioterapia o resección tumoral con respecto a la función renal, encontramos que 5 pacientes con inicio de quimioterapia tenían función renal normal, 4 pacientes con inicio de tratamiento y resección presentaron función renal normal. 8 pacientes que presentaron función renal anormal (IRC) habían iniciado quimioterapia y solo un paciente había tenido resección quirúrgica inicial.

	Quimioterapia al Diagnóstico	Cirugía al Diagnóstico
Función renal normal	55.5%	44.5%
Insuficiencia renal	88.8%	11.2%

Tabla 1.

Los pacientes que habían tenido quimioterapia exclusivamente, se compararon con su función renal encontrando que 7 habían tenido quimioterapia convencional con función renal normal y 2 pacientes quimioterapia de salvamento. 7 pacientes habían presentado insuficiencia renal con quimioterapia convencional, así como 2 pacientes con quimioterapia de salvamento.

	Quimioterapia convencional	Quimioterapia de Salvamento
Función renal normal	77.7%	22.3%
Insuficiencia renal	77.7%	22.3%

Tabla 2.

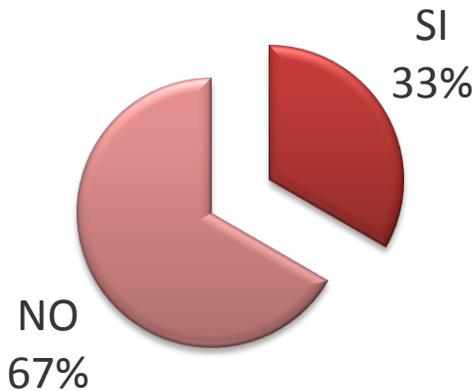
Se calculó la media de los pacientes que habían tenido filtración glomerular (FG) por el método de Schwarts, encontrando que los pacientes con FG anormal habían tenido una filtración de 89.9ml/min con respecto a los que tenían un FG normal con 113.3ml/min. Y con respecto a los pacientes que se les había realizado gammagrafía renal, la media calculada fue muy similar en pacientes con o sin función renal anormal (54.5 ml/min y 55.4 ml/min respectivamente).

		INICIO DE QUIMIOTERAPIA		N	Mean	Std. Deviation
FG	Método Schwarts	sí		13	89.9ml/min	23.18787
		no		5	113.3ml/min	38.06623
FR ml/min	Gammagrafía renal	sí		8	54.5ml/min	8.278
		no		2	55.4ml/min	3.041

Tabla 3.

Del total de pacientes analizados, se observó que solo el 33% habían presentado metástasis al diagnóstico.

METÁSTASIS AL DIAGNÓSTICO



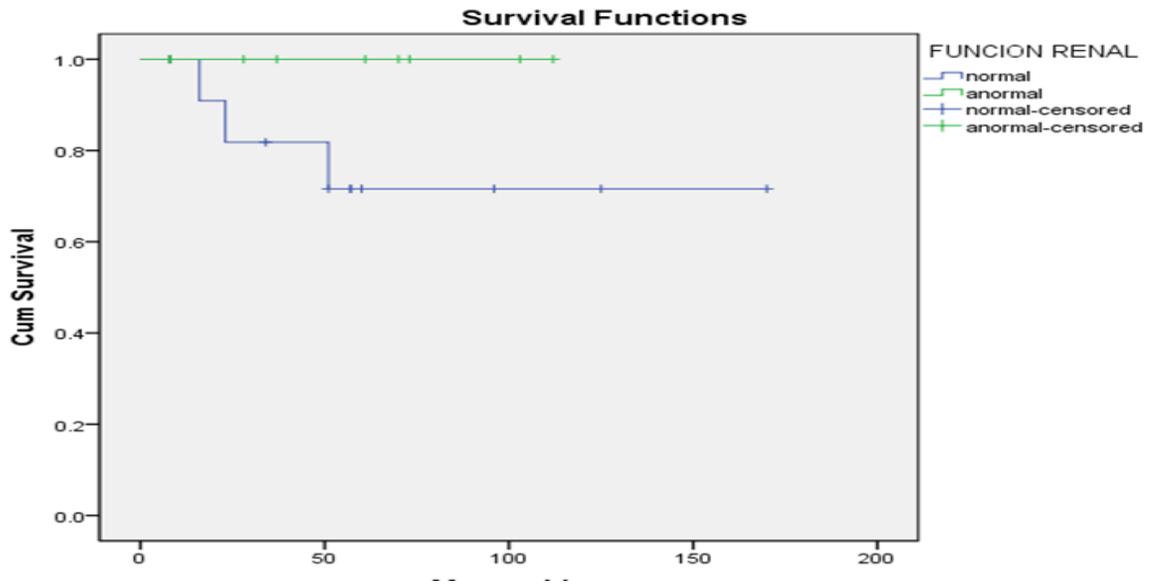
Gráfica 9.

Se realizó un comparativo de los pacientes con FG y metástasis al diagnóstico, encontrando que el 77.7% (7 pacientes) con FG normal no tenían metástasis al diagnóstico y que el 44.5% (4 pacientes) con FG anormal si habían tenido metástasis al diagnóstico.

		FG		Total
		normal	anormal	
MetsDx	no	77.7%	55.5%	12
	sí	22.3%	44.5%	6
Total		100%	100%	18

Tabla 4.

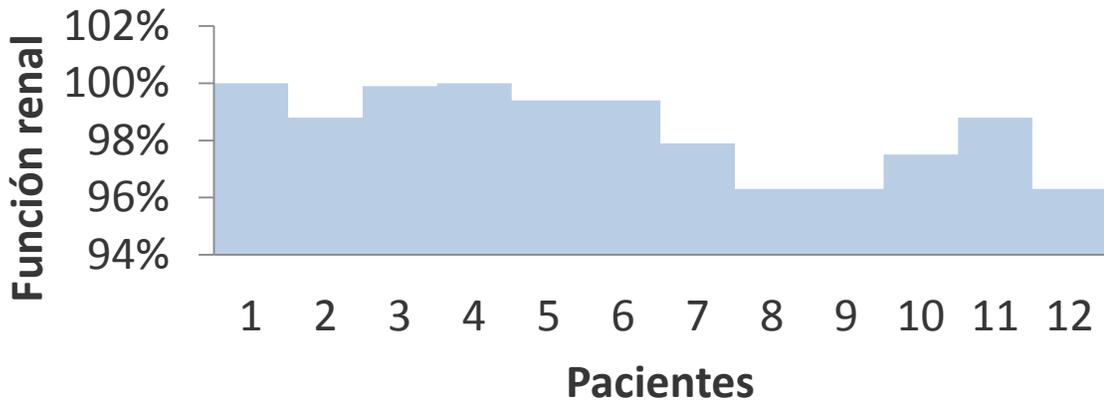
El 100% de los pacientes con función renal anormal no tuvieron modificaciones en la sobrevida a 100 meses con respecto a los pacientes con función renal normal que si había disminuido más de un 20%.



Gráfica 10.

Se realizaron en 12 pacientes gammagrafía renal, de los cuales solo 2 tenían una función renal para el riñón sobreviviente por debajo del 97%, presentando los 10 pacientes restantes, una buena compensación renal.

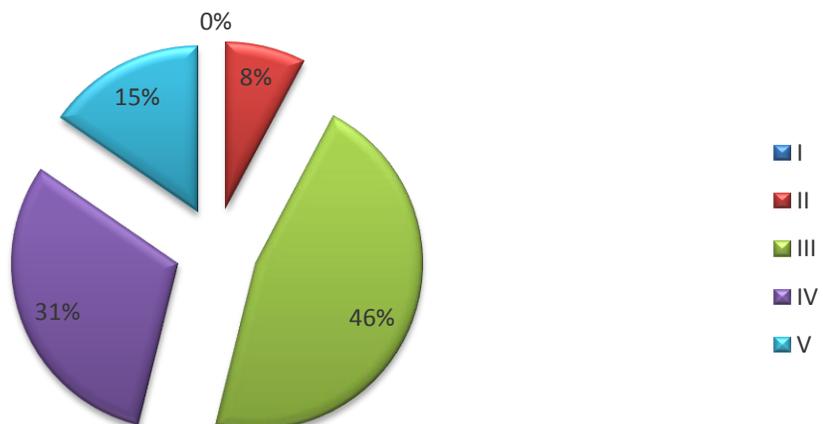
% de Función Renal por Gammagrafía



Gráfica 11.

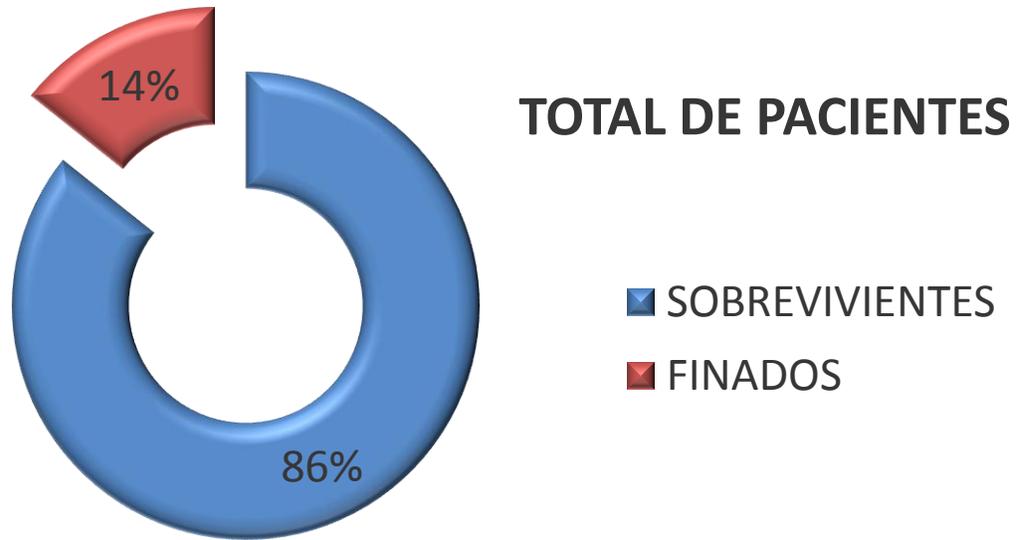
Del 100% de todos los reportes histopatológicos con histología favorable, se encontró que el 46% fueron estadio III.

ETAPAS DEL TUMOR



Gráfica 12.

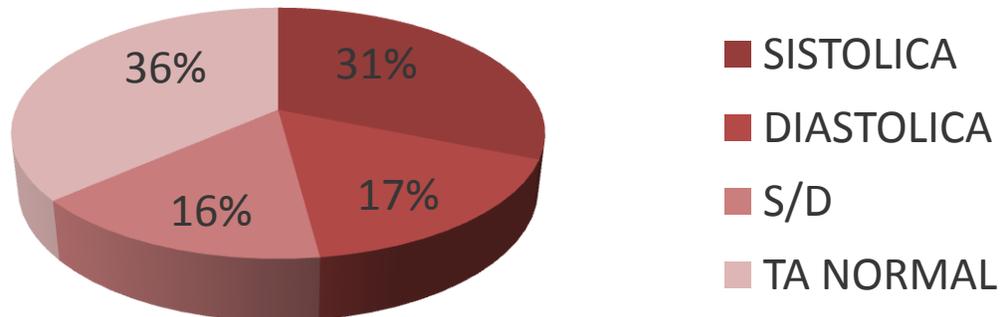
Del total de nuestra muestra se encontró que solo 3 pacientes habían fallecido durante este tiempo y de causa infecciosa.



Gráfica 13.

Los pacientes que ingresaron al protocolo de estudio, fueron evaluados con respecto a las cifras tensionales reportadas en su primer consulta, encontrando que solo el 36% de todos los expedientes analizados, tenían cifras tensionales normales para la edad. El resto presentada alguna anomalía en alguna de las lecturas o en ambas, verificando que ninguno había recibido tratamiento antihipertensivo.

HAS AL DX



Gráfica 14.

DISCUSION

La sobrevida de los pacientes con Tumor de Wilms es de 90% con tumores localizados y de 70% en aquellos con enfermedad metastásica. Los resultados obtenidos en este estudio comparado con los publicados internacionalmente muestran que la presentación de esta enfermedad ha sido ligeramente mayor en el sexo masculino. La mayoría de los pacientes se encuentran en el grupo de edad menor de 5 años (78%) al diagnóstico, lo cual concuerda con la literatura, por lo que nos muestra que los pacientes sobrevivientes en su mayoría se encuentran en un rango de edad de 6 a 10 años (38.8%). Los pacientes en su mayoría presentaron masa tumoral unilateral (94%) contra solo un paciente con tumoración bilateral (6%). No hubo predominio de localización del tumor. Con respecto al tratamiento, los pacientes que iniciaron quimioterapia o resección tumoral fue de 72% y 28% respectivamente, casi el 80% fue con terapia convencional a base de vincristina y actinomicina D.

Con respecto a la función renal determinada por valor de creatinina sérico y gammagrafía, se encontró que la mitad de los pacientes tenía una función renal anormal y que de estos pacientes casi el 90% de ellos habían recibido quimioterapia convencional el 77.7% (8 pacientes), solo reportando un paciente con resección tumoral inicial, a diferencia de lo documentado en la literatura.

En el estudio de gammagrafía renal, la media de los pacientes que presentaron una función normal compensada (80%) no tuvo gran diferencia con respecto a los que presentaron una función renal alterada (20%). Lo cual nos indica que a pesar del daño al que fue sometido el riñón sobreviviente, su funcionamiento es adecuado. De los pacientes con FG normal, solo 3 presentaron metástasis y 4 insuficiencia renal, siendo más alto el porcentaje de pacientes que conservaban una filtración glomerular normal y libre de metástasis.

El 100% de los pacientes con falla renal con una sobrevida de 100 meses se mantuvo sin cambios en comparación con los pacientes que tenían una función renal normal, disminuyendo más del 20% de su función en dicho periodo de tiempo. Lo que habría que investigar cuales son los condicionantes que hicieron que ocurriera este comportamiento. En el reporte histopatológico, 46% de los pacientes presentaron estadio III y con histología favorable en el 100% de todos los casos.

Finalmente 64% de los pacientes a su diagnóstico presentaron cifras tensionales anormales y de los cuales ninguno recibió tratamiento antihipertensivo, estando muy por arriba de lo reportado en la literatura, ya que se sabe que estos pacientes cursan con hiperreninemia lo cual condiciona un incremento del sistema renina angiotensina aldosterona que perpetua la formación de angiotensina II favoreciendo finalmente hipertensión arterial.

CONCLUSIONES

La mitad de los pacientes sobrevivientes de tumor de Wilms presentan falla renal, determinada por medición de creatinina sérica y gammagrafía renal. Más de la mitad de estos pacientes tuvieron cifras tensionales al diagnóstico alteradas. Se deben realizar más estudios con respecto a determinar los factores que podrían influir en la función renal.

A pesar de que la mayoría de los resultados obtenidos no tuvieron valor estadístico, debemos dar seguimiento ya que a pesar de que tienen una función renal compensada en su mayoría, presentan determinaciones de creatinina anormales para su edad, lo cual estaría repercutiendo en la sobrevida de nuestros pacientes.

Realizar capacitación al personal de enfermería para la toma de lecturas de TA con el objetivo de tener lecturas reales y legítimas de los pacientes que inician protocolo de estudio de tumor de Wilms y poder identificar a los pacientes que cursan con hipertensión arterial al diagnóstico.

GLOSARIO

Alelo: es cada una de las formas alternativas que puede tener un gen que se diferencian en su secuencia y que se puede manifestar en modificaciones concretas de la función de dicho gen.

Aniridia: enfermedad del ojo bilateral, poco frecuente en la que hay hipoplasia total o parcial de este y puede acompañarse de hipoplasia de nervio óptico y la fovea, puede desencadenar cataratas, glaucoma.

Blastemal: material celular indiferenciado en formación. Células embrionarias que se encuentran en desarrollo en algún órgano del cuerpo.

Cromosoma: pequeños cuerpos en forma de bastoncillos los cuales contienen la cromatina (ADN) del núcleo durante las divisiones celulares.

Estroma: forma parte del tejido o almacén de un órgano, es el tejido conectivo reticular (parénquima).

Hematuria: es la presencia de sangre en la orina que le da un color característico. Esta puede ser macroscopia o microscopia según la cantidad de hematíes.

Insuficiencia renal crónica: es la pérdida progresiva, generalmente irreversible, de la tasa de filtración glomerular que se traduce en un conjunto de signos y síntomas denominado uremia y que en su estado terminal es incompatible con la vida.

Metástasis: es la propagación de un foco canceroso a un órgano distinto de aquel en el que se inició.

Mutación: es una alteración o cambio de información genética de un ser vivo y que va a producir un cambio de características que se presentan de manera súbita y que se puede transmitir o heredar.

Neoplasia: proceso de proliferación anormal de células de un tejido u órgano que desemboca en la formación de un tumor.

Nicturia: incremento en la frecuencia de las emisiones de orina, de predominio en la noche.

Quimioterapia: es en forma general, cualquier tratamiento médico basado en la administración de sustancias químicas. En medicina se aplica el término para la aplicación de medicamentos en enfermedades como tuberculosis, cáncer o enfermedades autoinmunes.

Radioisótopo: es aquel isótopo que es radiactivo. Se refiere a que todos los átomos de un elemento se encuentran localizados en el mismo sitio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rivera Luna R. *El niño con cáncer. Editores de Textos Mexicanos, México 2007, 179- 193.*
2. Custer JW, Rau RE. *The Harriet Lane Handbook. 8ed ELSEVIER MOSBY 2009, 507- 36.*
3. Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, et al. *Clinical Oncology. 4ed ELSEVIER, USA 2008, 2096- 2101.*
4. *Tumor de Wilms, diagnóstico y tratamiento en pediatría; México: Secretaria de Salud; 2010.*
5. Jones DP, Spunt SL, Green D, et al.: *Renal late effects in patients treated for cancer in childhood: a report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer, 2008, 51 : 724-31*
6. Loebstein R, Koren G: *Ifosfamide-induced nephrotoxicity in children: critical review of predictive risk factors. Pediatrics 1998, 8: 101-8.*
7. Marina NM, Poquette CA, Cain AM, et al.: *Comparative renal tubular toxicity of chemotherapy regimens including ifosfamide in patients with newly diagnosed sarcomas. J Pediatr Hematol Oncol 2000, 22: 112-8.*
8. Hartmann JT, Fels LM, Franzke A, et al.: *Comparative study of the acute nephrotoxicity from standard dose cisplatin +/- ifosfamide and high-dose chemotherapy with carboplatin and ifosfamide. Anticancer Res 2000. 20: 3767-73.*
9. Skinner R, Parry A, Price L, et al.: *Persistent nephrotoxicity during 10-year follow-up after cisplatin or carboplatin treatment in childhood: relevance of age and dose as risk factors. Eur J Cancer 2009. 45 : 3213-9.*
10. Skinner R, Cotterill SJ, Stevens MC: *Risk factors for nephrotoxicity after ifosfamide treatment in children: a UKCCSG Late Effects Group study. United Kingdom Children's Cancer Study Group. Br J Cancer 2000. 82 : 1636-45.*
11. Stöhr W, Paulides M, Bielack S, et al.: *Ifosfamide-induced nephrotoxicity in 593 sarcoma patients: a report from the Late Effects Surveillance System. Pediatr Blood Cancer 2007. 48 : 447-52.*
12. Oberlin O, Fawaz O, Rey A, et al.: *Long-term evaluation of Ifosfamide-related nephrotoxicity in children. J Clin Oncol 2009. 27 : 5350-5.*
13. Arndt C, Morgenstern B, Wilson D, et al.: *Renal function in children and adolescents following 72 g/m² of ifosfamide. Cancer Chemother Pharmacol 1994. 34 : 431-3.*

14. Arndt C, Morgenstern B, Hawkins D, et al.: Renal function following combination chemotherapy with ifosfamide and cisplatin in patients with osteogenic sarcoma. *Med Pediatr Oncol* 1999. 32: 93-6.
15. Prasad VK, Lewis IJ, Aparicio SR, et al.: Progressive glomerular toxicity of ifosfamide in children. *Med Pediatr Oncol*, 1996. 27: 149-55.
16. Skinner R, Pearson AD, English MW, et al.: Risk factors for ifosfamide nephrotoxicity in children. *Lancet* 1996, 348 : 578-80.
17. Widemann BC, Balis FM, Kim A, et al.: Glucarpidase, leucovorin, and thymidine for high-dose methotrexate-induced renal dysfunction: clinical and pharmacologic factors affecting outcome. *J Clin Oncol* 2010. 28 : 3979-86.
18. Dawson LA, Kavanagh BD, Paulino AC, et al.: Radiation-associated kidney injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010. 76 : 108-15.
19. Ritchey ML, Green DM, Thomas PR, et al.: Renal failure in Wilms' tumor patients: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *Med Pediatr Oncol* 1996. 26 : 75-80.
20. Smith GR, Thomas PR, Ritchey M, et al.: Long-term renal function in patients with irradiated bilateral Wilms tumor. National Wilms' Tumor Study Group. *Am J Clin Oncol* 1998. 21 : 58-63.
21. Bailey S, Roberts A, Brock C, et al.: Nephrotoxicity in survivors of Wilms' tumours in the North of England. *Br J Cancer* 2002. 87 : 1092-8.
22. Paulino AC, Wen BC, Brown CK, et al.: Late effects in children treated with radiation therapy for Wilms' tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000. 46 : 1239-46.
23. Leiper AD: Non-endocrine late complications of bone marrow transplantation in childhood: part II. *Br J Haematol* 2002. 118 : 23-43.
24. Hoffmeister PA, Hingorani SR, Storer BE, et al.: Hypertension in long-term survivors of pediatric hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010. 16: 515-24.
25. Abboud I, Porcher R, Robin M, et al.: Chronic kidney dysfunction in patients alive without relapse 2 years after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009. 15: 1251-7.
26. Ellis MJ, Parikh CR, Inrig JK, et al.: Chronic kidney disease after hematopoietic cell transplantation: a systematic review. *Am J Transplant* 2008. 8: 2378-90.
27. Ritchey M, Ferrer F, Shearer P, et al.: Late effects on the urinary bladder in patients treated for cancer in childhood: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2009. 52: 439-46.