

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN CIRUGIA PEDIATRICA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**NIVELES DE ALFAFETOPROTEINA POSTQUIRURGICO EN PACIENTES CON
HEPATOBLASTOMA Y LOBECTOMIA DEL HOSPITAL PARA EL NIÑO DEL
IMIEM EXPERIENCIA DE 5 AÑOS
INSTITUTO MATERNO INFANTIL DEL ESTADO DE MÉXICO
HOSPITAL PARA EL NIÑO**

**TESIS
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD DE
CIRUGIA PEDIATRICA**

**PRESENTA:
M.C. CARLOS ALBERTO HERNANDEZ MONTIEL**

**DIRECTOR DE TESIS
E. ONCOLOGO PEDIATRA FRANCISCO GALINDO ROCHA**

**TUTOR
M EN C MARIA DEL CARMEN FUENTES CUEVAS**

REVISORES

TOLUCA ESTADO DE MÉXICO 2021

INDICE

PORTADA	1
DEDICATORIA.....	2
AGRADECIMIENTOS.....	3
INDICE.....	4
RESUMEN.....	5
CAPITULO 1 INTRODUCCION.....	6
INTRODUCCION.....	7
CAPITULO 2 MARCO TEORICO.....	9
ANTECEDENTES	10
HEPATOBLASTOMA.....	11
CAPITULO 3 METODOLOGIA.....	20
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
PREGUNTA DE INVESTIGACION	22
JUSTIFICACION.....	23
OBJETIVO GENERAL.....	24
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	25
MATERIALES Y METODO.....	26
POBLACION DE ESTUDIO.....	27
OPERACIONALIZACION DE VARIABLES.....	28
ANALISIS ESTADISTICO.....	32
CAPITULO 4 RESULTADOS.....	33
CAPITULO 5 DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	52
CAPITULO 6 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	56
ANEXO 1.....	60
REFERENCIAS.....	61

RESUMEN

Niveles de Alfafetoproteína postquirúrgico en pacientes con hepatoblastoma y lobectomía del Hospital Para El Niño del IMIEM experiencia de 5 años.

Autores: M.C. Carlos Alberto Hernandez Montiel, E. Oncólogo Pediatra Francisco Galindo Rocha, M EN C María Del Carmen Fuentes Cuevas

Antecedentes: Los datos sobre la frecuencia de los tumores hepáticos en México son aislados y parciales, sólo se han comunicado algunos datos sobre mortalidad y frecuencia de las diferentes neoplasias en hospitales de referencia que atienden a niños con tumores malignos en las principales ciudades. El hepatoblastoma es una neoplasia maligna primaria del hígado, compuesta de tejido parecido al epitelio hepático fetal o embrionario y que puede contener tejido mesenquimal o epitelial mixto; es un tumor embrionario y su etiología es desconocida aproximadamente, 80% de los casos de hepatoblastoma se presenta en menores de tres años de edad, con frecuencia 2:1 mayor en el sexo masculino.

Objetivo: Analizar cuáles son los niveles de alfafetoproteína postquirúrgica en el seguimiento de pacientes operados de hepatectomía secundaria a hepatoblastoma en el hospital para el niño del IMIEM durante 5 años

Material y métodos: Estudio retrospectivo, transversal, observacional en donde analizaremos los datos contenidos en los expedientes de los pacientes con hepatoblastoma y lobectomía los cuales cuenten con expediente clínico dentro del archivo del Hospital para el Niño del IMIEM, que cuenten con criterios de inclusión en periodo comprendido de 1 enero 2013 al 31 de diciembre de 2018

Resultados: En nuestro estudio se obtuvo un 25% de pacientes con niveles de alfa feto proteína en rangos normales para la edad posterior a la hepatectomía, lo que corrobora la resección integral de la tumoración hepática previo a diseminación lo cual es el factor con más peso en el tratamiento del hepatoblastoma. Posterior a la cirugía el 37.5% de los pacientes mantienen alfa feto proteína positiva al segundo mes postquirúrgico lo que implica actividad tumoral y la necesidad de re intervención quirúrgica ya sea a nivel hepático o pulmonar que es el principal sitio de metástasis del hepatoblastoma.

Palabras clave (Hepatoblastoma, alfafetoproteína, hepatectomía)

SUMMARY

Post-surgical alpha-fetoprotein levels in patients with hepatoblastoma and lobectomy at the Hospital Para El Niño of IMIEM, 5 years of experience.

Authors: M.C. Carlos Alberto Hernandez Montiel, E. Pediatric Oncologist Francisco Galindo Rocha, M EN C María Del Carmen Fuentes Cuevas

Background: Data on the frequency of liver tumors in Mexico are isolated and partial, only some data on mortality and frequency of different neoplasms have been reported in referral hospitals that care for children with malignant tumors in the main cities. Hepatoblastoma is a primary malignant neoplasm of the liver, composed of tissue similar to the fetal or embryonic hepatic epithelium and which may contain mixed mesenchymal or epithelial tissue; It is an embryonic tumor and its etiology is unknown. Approximately 80% of hepatoblastoma cases occur in children under three years of age, with a frequency 2: 1 higher in males.

Objective: To analyze which are the post-surgical alpha-fetoprotein levels in the follow-up of patients operated on for hepatectomy secondary to hepatoblastoma in the hospital for the child of the IMIEM for 5 years

Material and methods: Retrospective, cross-sectional, observational study in which we will analyze the data contained in the files of patients with hepatoblastoma and lobectomy, which have a clinical file in the file of the Hospital para el Niño of the IMIEM, which have inclusion criteria in period from January 1, 2013 to December 31, 2018

Results: In our study, 25% of patients with alpha fetoprotein levels in normal ranges for age after hepatectomy were obtained, which corroborates the complete resection of the liver tumor prior to dissemination, which is the factor with the most weight in the treatment of hepatoblastoma. After surgery, 37.5% of patients maintain positive alpha fetoprotein in the second postoperative month, which implies tumor activity and the need for reoperation either at the liver or lung level, which is the main site of hepatoblastoma metastasis.

Key words (Hepatoblastoma, alpha-fetoprotein, hepatectomy)

CAPITULO 1

INTRODUCCION

El cáncer hepático es raro en la edad pediátrica, ocurre aproximadamente en el 1% de todos los cánceres pediátricos y tiene una incidencia anual de 1 caso por millón en población menor de 15 años, (1) de los tumores hepáticos malignos el hepatoblastoma representa 66% de los casos, hepatocarcinoma 20%, sarcoma 6 % y otras variantes histológicas son aún más raras.

Aproximadamente, 80% de los casos de hepatoblastoma se presenta en menores de tres años de edad, con frecuencia 2:1 mayor en el sexo masculino. En el hepatoblastoma la edad media de diagnóstico es al año de edad y ocasionalmente se presenta en la adolescencia.(2)

Los datos sobre la frecuencia de los tumores hepáticos en México son aislados y parciales, sólo se han comunicado algunos datos sobre mortalidad y frecuencia de las diferentes neoplasias en hospitales de referencia que atienden a niños con tumores malignos en las principales urbes. En un estudio multicéntrico realizado en nuestro país se encontraron 58 casos de hepatoblastoma, durante el periodo comprendido entre 1980 y 1991, y correspondieron a todos los casos informados de niños menores de 15 años, atendidos en hospitales de la Ciudad de México. (3)

Leal-Leal y Palacios Acosta reportaron 32 pacientes entre 1999 y 2008 en el INP, con frecuencia 1.9:1 mayor en hombres, promedio de presentación a los 39.8 meses de edad, y con 78% de histología epitelial pura, además 93% presentaron elevación de alfa feto proteína, y el 43.8 % de los casos se encontraban en estadio PRETEXT IV, con metástasis pulmonar en 15.6%(4)

Palomo-Colli y Lezama del Valle reportaron 61 casos en el Hospital Infantil de México de 2005 a 2011, no encontraron predominio de sexo, el promedio de diagnóstico fue a los 2.7 años de edad, la mortalidad se relacionaba con el antecedente de nacimiento prematuro y bajo peso al nacer, el patrón histológico más frecuente fue el epitelial con 59% de los casos, la etapa clínica más frecuente fue el estadio I con 39%, seguido muy de cerca por el estadio III (36%) y metástasis pulmonar en el 16.4%.(5)

No existe informe nacional en donde se haya dado la tasa de incidencia de los diferentes tipos de tumores hepáticos, ni se ha señalado si existe una tendencia a la alza en la frecuencia en los últimos años, y menos aún que profundice en los aspectos quirúrgicos como lo son el tipo de hepatectomía utilizada, las complicaciones trans quirúrgicas y post quirúrgicas y la histología más común encontrada.

CAPITULO 2
MARCO TEORICO

ANTECEDENTES

Cáncer se refiere al reemplazo de un tejido sano por células anormales, que por cambios genéticos y ambientales han perdido su forma, tamaño y función habitual y dan lugar al desarrollo de tumores. Todos los seres humanos desarrollamos lesiones pre-malignas en repetidas ocasiones durante la vida. Nuestro sistema inmunológico generalmente detecta estas alteraciones moleculares o celulares, y actúa impidiendo su crecimiento. Las deficiencias inmunológicas parecen tener importancia en el desarrollo del cáncer. El cáncer es mucho más frecuente en adultos. Los tumores en los niños comprenden sólo el 2 a 5% de los casos de cáncer en el mundo. Sin embargo, debido a que los niños están menos expuestos a factores oncogénicos ambientales como agentes mutagénicos y virus, la investigación en oncología pediátrica ha logrado grandes adelantos sobre el papel de los mecanismos genéticos en el origen y en el comportamiento biológico del cáncer. El aparente incremento en la frecuencia de cáncer en niños en los últimos años, y la creciente necesidad de atención quirúrgica en todo el país, se debe a distintas circunstancias: el crecimiento de la población, la mayor exposición a la contaminación y a los compuestos potencialmente carcinogénicos, el mayor contacto con sistemas de comunicación, el aumento de informes de casos y las referencias de pacientes, explican que más personas soliciten atención médica por estas enfermedades.(6)

HEPATOBLASTOMA

El hepatoblastoma es una neoplasia maligna primaria del hígado, compuesta de tejido parecido al epitelio hepático fetal o embrionario y que puede contener tejido del mesénquima o epitelial mixto; es un tumor embrionario y su etiología es desconocida. Es el tumor hepático maligno más común en niños con incidencia de 1.8 casos por millón en niños menores de 15 años.

La etiología del hepatoblastoma permanece aún desconocida, la mayoría de los niños con hepatoblastoma se encuentra dentro de los primeros tres años de edad, lo que sugiere la presencia de un componente genético. Se han reportado anomalías cromosómicas en muchos pacientes con hepatoblastoma, la anomalía más frecuente parece ser la trisomía del cromosoma 20, seguida de trisomía del cromosoma 2. Estudios han demostrado anomalías en el brazo corto del cromosoma 11, en la región del gen del factor 2 de crecimiento parecido a la insulina. Se han observado otras anomalías congénitas en pacientes con hepatoblastoma tales como hemi hipertrofia, síndrome de Beckwith-Wiedemann, hernia diafragmática y umbilical. (7)

También se han observado desequilibrios cromosómicos de Xp y Xq detectados por hibridación genómica. En pacientes con hepatoblastoma se observan acumulaciones nucleares y citoplasmáticas de mutaciones de beta-catenina asociadas con inestabilidad cromosómica y anomalías de la vía de señalización Wnt / beta-catenina y pueden contribuir a la génesis tumoral. Las mutaciones del gen p53 y la sobreexpresión son poco frecuentes. Se ha observado un aumento significativo del riesgo de hepatoblastoma en familias con poliposis adenomatosa familiar y síndrome de Gardner, que está relacionado con mutaciones del gen APC que afectan al cromosoma 5q. Los supervivientes de hepatoblastoma que tienen este síndrome en particular corren el riesgo de desarrollar poliposis adenomatosa familiar a una edad temprana.

Los recién nacidos pre término tienen mayor riesgo de desarrollar hepatoblastoma. Peggy describe un riesgo de 1.8 veces más de padecerlo en los niños con bajo peso al nacer, principalmente en los menores de 1 500 g, se ha descrito igualmente más riesgo en madres muy jóvenes, con tabaquismo positivo y obesidad.

También se han reportado posibles asociaciones entre el hepatoblastoma y el uso de anticonceptivos orales, abuso de alcohol durante el embarazo, así como el tratamiento hormonal contra la esterilidad, además un estudio de casos y controles mostró que la exposición ocupacional materna a metales, productos derivados del petróleo, pinturas y pigmentos, así como la exposición paterna a metales fueron factores de riesgo.

Antes de la década de los noventa, la sobrevivencia de los pacientes con hepatoblastoma era inferior al 25 por ciento. La introducción de quimioterapia neo adyuvante en el tratamiento ha facilitado su manejo quirúrgico, disminuyendo la mortalidad peri operatoria e incrementando la sobrevivencia a más de 70 por ciento.

El signo más frecuente es una masa abdominal asintomática palpable en el cuadrante superior derecho, que a menudo los padres detectan mientras bañan al niño o es visiblemente aparente al cambiar o vestir al niño; esto se observa en más del 60% de los casos. La mayoría de los pacientes tienen menos de 3 años. Rara vez se ha observado hepatoblastoma en el recién nacido. Se han asociado distensión abdominal, vómito, anorexia y reducción de peso, sólo en etapas avanzadas de la enfermedad. La diarrea se observa con menos frecuencia.

En ocasiones, el hepatoblastoma puede romperse y causar hemorragia intra abdominal y presentarse con signos de un abdomen agudo. La ictericia y la osteopenia grave se presentan en 5% a 10% de los pacientes y es una condición de enfermedad avanzada. Entre 20% y 49% tiene metástasis pulmonares, lo cual se relaciona con menor supervivencia a largo plazo, de 90% a menos del 25% a cinco años.

La alteración de laboratorio más frecuente es la trombocitosis, con cifras mayores de 500 mil en un 80% de los casos, la cual está relacionada al aumento de la secreción de trombopoyetina. Recientemente, se ha sugerido que la trombocitosis es secundaria a la síntesis intra tumoral de interleucina. La anemia generalmente es normocítica normocrómica y puede ser secundaria a hemorragia generalmente intra tumoral, infiltración medular y/o a factores inhibidores de la eritropoyesis producidos por el tumor. Las pruebas de funcionamiento hepático se alteran cuando hay afección de más del 75% del parénquima, o cuando la lesión es central y obstruye la vía biliar.

La prueba más útil es la medición del nivel sérico de alfa feto proteína (AFP), que está elevado en al menos el 70% de los niños con hepatoblastoma, considerándose como positivo valores mayores a 10 ng/mL. Cuando se eleva en el momento del diagnóstico, este marcador tumoral sérico es una excelente ayuda en el diagnóstico, en el seguimiento de la respuesta al tratamiento y, lo que es más importante, en la detección precoz de la recidiva tumoral. Un nivel bajo de AFP en suero menor de 100 ng/ml en la presentación es un factor de pronóstico precario. En lactantes menores de 6 meses de edad en el momento del diagnóstico, el nivel de AFP en suero debe corregirse por AFP fetal residual.

VALORES DE ALFA FETOPROTEINA	
	Promedio +/- DE (ng/ml)
Prematuro	134, 731 +- 41,444
Recién nacido	48, 406 +- 34,718
RN - 2 sem	33,113+- 32,503
2 sem - 1 mes	9,452 +- 12,610
2 meses	323 +- 278
3 meses	88 +- 87
4 meses	74 +- 56
5 meses	46.5 +- 19
6 meses	12.5 +- 9.8
7 meses	9.7 +- 7.1
8 meses	8.5 +- 5.5
día 181-720	8 (0,8 - 87)

Tabla 1 modificada de 8

Después de la resección quirúrgica, la AFP disminuye de manera logarítmica alcanzando sus valores normales de cuatro a seis semanas y las cuales dependen de la edad del paciente. Un aumento consistente en el marcador precede con frecuencia a la recidiva tumoral, aun cuando ésta no sea identificable por estudio de imagen.

También se puede observar una elevación de la concentración sérica de AFP en lactantes con tumores del saco vitelino, sarcomas, hamartomas y, en ocasiones, hemangioendotelioma, lo que sugiere que se debe obtener una biopsia de tejido de diagnóstico antes de iniciar el tratamiento. El nivel de gonadotropina coriónica humana beta sérica (β -HCG) debe obtenerse en niños que demuestran precocidad isosexual

La radiografía simple puede mostrar hepatomegalia con elevación del hemi diafragma derecho, desplazamiento de las asas intestinales y calcificaciones hepáticas, la radiografía de torax puede mostrar metástasis pulmonares.

La ecografía abdominal identifica el origen de la masa, determina la extensión de la lesión y distingue si la lesión es sólida o quística y si es un tumor solitario o multifocal. La ecografía abdominal puede detectar la presencia de extensión del tumor a los vasos principales, a saber, las venas hepáticas, la vena cava y la vena porta, que es esencial para la estadificación quirúrgica precisa y la evaluación de la resecabilidad preoperatoria. Algunos investigadores sugieren que para evitar un error de diagnóstico al diferenciar entre las diversas neoplasias malignas del hígado, se justifica una biopsia diagnóstica, la cual se puede realizar con una técnica quirúrgica abierta o preferiblemente por vía percutánea con guía ecográfica. Para prevenir la siembra de tumores, se debe hacer avanzar la aguja a través de una pequeña profundidad de tejido hepático normal (una porción que se resecará en una cirugía futura). Las metástasis pulmonares son más frecuentes en niños con afectación cardíaca detectable. Para evaluar la relación del tumor con las estructuras vitales circundantes, como los conductos y vasos biliares, la tomografía computarizada y la resonancia magnética, utilizando un realce vascular apropiado, son esenciales para determinar la resecabilidad y excluir la extensión del tumor abdominal más allá del hígado.

La afectación de los ganglios linfáticos es excepcional en el hepatoblastoma. Dado que el hepatoblastoma se disemina por invasión vascular, por lo general a los pulmones, debe obtenerse una tomografía de tórax. Se ha informado en tumores quimio resistentes, el síndrome de compresión de la médula espinal consecutiva a extensión epidural.

En la tomografía antes de la administración del contraste un tumor epitelial único es hipodenso y homogéneo mientras un mixto es heterogéneo, después del contraste hay reforzamiento heterogéneo inmediato con áreas focales sin contraste compatibles con necrosis.(9)

Existen diferentes subtipos histológicos de hepatoblastomas, aproximadamente el 56% de los tumores son de tipo epitelial, el cual se puede sub clasificar como fetal puro (31%) embrionario (19%), macro trabecular (39%) e indiferenciado de células pequeñas (anaplásico 3%) y el restante 44% los comprenden tumores que contienen ambos componentes mixtos, tanto epitelial como mesenquimatoso, tipo osteoide o cartílago. Una forma mixta de hepatoblastoma contiene tejido mesenquimal además de componentes epiteliales. El componente mesenquimal puede presentarse con o sin características teratoides. El subtipo indiferenciado de células pequeñas se considera generalmente como morfología de alto riesgo. El tipo epitelial, especialmente el fetal tiene el mejor pronóstico. En cuanto al tratamiento, para los tumores de histología puramente fetal es resección quirúrgica completa, seguida de conducta expectante o doxorubicina como sustancia única.

La Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP) establece que el diagnóstico puede realizarse con AFP elevada, trombocitosis con conteo de plaquetas mayor a 500 000/mm³ y una masa tumoral dependiente de hígado, que confiere una probabilidad diagnóstica de más del 90% y sin llegar a la biopsia hepática, con lo que es posible iniciar tratamiento neo adyuvante. La SIOP ha propuesto un sistema de estadificación pre quirúrgica denominado PRETEXT (PRE-Treatment EXTension staging system), basado en la información radiológica, que utiliza las venas o ductos biliares más importantes para identificar el número de sectores hepáticos infiltrados por el tumor, denominándose estadio 1 a el hígado con tres sectores libres, 2 con dos sectores libres, 3 con un sector libre y 4 al que se encuentra totalmente invadido. (10)

El PRETEXT 1 se puede resear sin quimioterapia previa, sobrevida mayor al 100%. El PRETEXT 2 debe researse con quimioterapia previa, sobrevida 91%, mientras PRETEXT 3 y 4 inicialmente no reseable, puede volverse reseable con quimioterapia, sobrevida libre de enfermedad de un 60 a 65%. (11)

El factor pronóstico más importante, demostrado por el estudio cooperativo de la SIOPEL, es la resección completa del hepatoblastoma (sin embargo, más de la mitad de los pacientes son irresecables al momento del diagnóstico debido a su multi focalidad, invasión vascular o presentar metástasis a distancia). (12)

Por otro lado, el Comité Oncológico Pediátrico (COG) propone una estadificación de acuerdo al grado de reseabilidad y a la presencia o ausencia de metástasis al diagnóstico. La escuela americana estratifica a los pacientes de acuerdo al resultado posquirúrgico. Ha funcionado en la evaluación de protocolos terapéuticos que requieren intervención quirúrgica inicial antes de comenzar la quimioterapia, sin embargo su valor limitado en la identificación de pacientes que pueden beneficiarse con el uso de quimioterapia pre quirúrgica.

El manejo quirúrgico de primera intención se considerará siempre que sea posible; en caso contrario, se tomará una biopsia y se iniciará tratamiento con quimioterapia neo adyuvante. El hecho de que un tumor sea reseable es un criterio del cirujano, sin embargo se han referido los siguientes criterios como base para determinar la irresecabilidad del tumor: tumor muy grande, que puede llevar a un sangrado excesivo, compromiso de ambos lóbulos hepáticos, involucro de las venas hepáticas principales o la vena cava inferior y la enfermedad multifocal o difusa.

En la mayoría de los pacientes se practica el procedimiento quirúrgico mediante laparotomía. El tipo de laparotomía se prefiere una buena exposición mediante incisión subcostal bilateral con ampliación superior tipo Mercedes – Benz en caso de ser necesario.

La ecografía intraoperatoria puede ayudar a identificar los vasos, en particular las venas hepáticas y las ramas de la vena porta, los límites del tumor y la existencia de nódulos satélites. La colangiografía intraoperatoria puede ser útil para descartar variantes o en caso de duda. Las reconstrucciones virtuales en 3D y los modelos impresos en 3D podrían ser de gran ayuda para que el cirujano comprenda las relaciones espaciales del tumor con las estructuras anatómicas

Se inicia la exploración por reconocer la bifurcación portal y el final de trayecto de la vena hepática media. Seguimos la vena porta izquierda, su rama ascendente para el segmento IV y las ramas para los segmentos III y II. Ya en el segmento II seguimos la vena hepática izquierda y su unión con la vena hepática media para desembocar en la vena cava. Seguimos por la vena hepática derecha para terminar de explorar los segmentos del lóbulo hepático derecho. El objetivo principal de esta exploración intra operatoria no es tanto la valoración de las lesiones ya conocidas sino la identificación de nuevas lesiones no conocidas previamente. (13)

Los ligamentos del hígado se dividen según sea necesario y se realiza una disección meticulosa de las estructuras del hilio; las lupas de aumento dan una ventaja. En la mayoría de los casos, se necesita una colecistectomía en una hepatectomía del lado derecho o izquierdo, o al menos la división del conducto cístico y la arteria en resecciones extendidas. Este paso de la operación debe seguir los consejos de Strasberg, identificando el conducto cístico antes de la ligadura y corte, considerando las variaciones de longitud del mismo, y la posibilidad de un conducto accesorio; También se requiere cuidado para evitar accidentes vasculares con la arteria o vena hepática derecha. Después de identificar el conducto cístico, el colédoco debe exponerse hacia arriba hasta la bifurcación y la rama del lado que se va a extirpar debe ligarse o suturarse y dividirse; Se necesita especial atención para evitar una disección excesiva o “esqueletizar” la vía biliar con el fin de prevenir el daño isquémico con estenosis o fístula posoperatoria. La arteria hepática y la rama principal de la vena porta del lado que se va a extirpar deben ligarse o suturarse y dividirse, esto provocará la decoloración del tejido hepático que se va a extirpar. Después de trabajar en el hilio, las venas hepáticas deben limpiarse cuidadosamente del peritoneo suprayacente en su entrada a la vena cava inferior, recordando que son muy frágiles y pueden lacerarse con relativa facilidad; para una resección del lado derecho, todas las ramas directas a la

vena cava en la cara posterior del hígado deben ligarse y dividirse, moviéndose desde la parte inferior hacia la vena hepática derecha; una vena hepática derecha accesoria podría tener una dimensión significativa, incluso más grande que la vena hepática derecha en algunos casos. No siempre se puede lograr la disección de la vena hepática izquierda, particularmente si existe una confluencia intra hepática con la vena hepática media; en tales casos, se podría colocar una pinza vascular en la vena entre el hígado y la vena cava. La sección del parénquima hepático se puede realizar con aspirador-disector ultrasónico seguido de coagulador bipolar, o con dispositivo de sellado de energía, o con hidro-disector y cauterio bipolar, o con técnica de aplastamiento; en todos los casos, los vasos y conductos de más de 3-5 mm de diámetro deben ligarse y dividirse. El pinzamiento del flujo de entrada hepático puede reducir la hemorragia y, si el cirujano decide hacerlo, se recomienda durante períodos de 10 a 15 min y soltar durante 5 a 10 min entre ellos, idealmente durante menos de 1 h. Disminuir la presión venosa central de manera permisiva es otra posibilidad a considerar para disminuir el riesgo de hemorragia. Debe haber una comunicación continua entre el cirujano y el anestesiólogo, de modo que esté preparado para administrar líquidos o productos sanguíneos según sea necesario. En algunos casos, los márgenes serían estrechos (menos de 5 mm) o incluso microscópicos positivos, pero rodeados por la pseudo cápsula del tumor; nunca se debe cortar un tumor macroscópico y, si hay duda, se puede enviar una biopsia y extraer una porción adicional de tejido o incluso un segmento o sección, pero si está adyacente a un vaso o al hilio, podría ser imposible extender la resección. Las complicaciones en las resecciones hepáticas incluyen sangrado excesivo, fuga biliar y lesiones vasculares y biliares, que podrían prevenirse con una técnica depurada teniendo en cuenta la anatomía vascular y biliar y sus variantes. La planificación operatoria debe incluir una revisión extensa, entre cirujanos y radiólogos, de la anatomía vascular y biliar, buscando variantes y la relación de estas estructuras con el tumor. (14)

Es mejor evitar las resecciones atípicas y no anatómicas, excepto en casos raros como lo es tumor pediculado, debido a un mayor riesgo de extirpación incompleta del tumor y una mayor incidencia de complicaciones posoperatorias. Los niños pequeños con hepatoblastoma pueden tolerar resecciones hepáticas muy extensas (hasta el 80% de la masa hepática) y la regeneración hepática puede completarse en 3 meses, a pesar de la administración de agentes tóxicos, ya que generalmente no tienen antecedentes subyacentes de enfermedad hepática. La función hepática vuelve rápidamente a la

normalidad sin secuelas a largo plazo en la mayoría de los casos. La resección completa del tumor se logra fácilmente con una hepatectomía parcial cuando la extensión intra hepática se limita a una o dos secciones (PRETEXT I y II). Cuando el tumor involucra tres secciones (PRETEXT III), la quimioterapia neoadyuvante preoperatoria puede hacer que las lesiones inicialmente consideradas “irresecables” se vuelvan resecables con una trisegmentectomía.

La complicación intra operatoria más frecuente es la hemorragia. El riesgo de hemorragia aumenta con la hepatectomía extendida, o la proximidad del tumor a la VCI o de los vasos hepáticos. Las complicaciones posquirúrgicas incluyen absceso subfrénico, fuga de bilis, sangrado u obstrucción del intestino delgado.

PRETEXT IV multifocal es una indicación clara e indiscutible para el trasplante primario de hígado, sea cual sea el resultado de la quimioterapia. Estos pacientes deben ser tratados con el mismo protocolo que los pacientes con tumores localizados susceptibles de hepatectomía parcial, con tantos ciclos de quimioterapia antes y después del trasplante como pacientes sometidos a hepatectomía parcial por un hepatoblastoma localizado.

El trasplante primario de hígado puede ser la mejor opción para PRETEXT IV grande y solitario, que involucre las cuatro secciones del hígado, a menos que se demuestre una disminución del estadio del tumor después de la quimioterapia inicial. Si este es el caso, una clara retracción del tumor desde el borde anatómico de un sector lateral permitiría realizar una trisegmentectomía radical.

Los tumores unifocales PRETEXT II y III de ubicación central que involucran las estructuras hiliares principales o las tres venas hepáticas principales deben considerarse para el trasplante de hígado primario porque estas estructuras venosas presumiblemente no quedarían libres de tumor después de la quimioterapia. Es mejor evitar los intentos heroicos de hepatectomía parcial debido al riesgo de resección incompleta del tejido maligno.

El trasplante primario hepático con quimioterapia coadyuvante tiene resultados muy favorables de hasta el 80% de casos libres de enfermedad en un período de 5 a 10 años.

Uno de los primeros regímenes de quimioterapia que incluía vincristina, actinomicina D, ciclofosfamida y 5-fluouracilo no tuvieron éxito, con una supervivencia a 10 años del 8- 25%. Con la introducción del cisplatino en los nuevos protocolos de quimioterapia durante los últimos 20 años se ha visto una disminución en el tamaño del tumor muy favorable, pasando de la irreseccabilidad a la resección completa del mismo, con una supervivencia de más del 50%. La Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOPEL) comunicó una supervivencia a 3 años del 80% en 140 niños con HB incluidos en el SIOPEL 1, en los que se empleó preoperatoriamente el protocolo de quimioterapia PLADO. Otro grupo en los Estados Unidos usa la combinación de cisplatino, vincristina y 5-fluouracilo logrando resultados similares. El trasplante hepático ha aportado una nueva opción en el tratamiento del hepatoblastoma en pacientes en los que el tumor es irreseccable aún después de la quimioterapia. La experiencia americana con 12 pacientes trasplantados en el año 1991 fue del 50% de supervivencia y libres de enfermedad en un plazo de 24 a 70 meses pos trasplante, 3 pacientes (25%) murieron por recidiva tumoral. Hasta 1991, 18 pacientes fueron trasplantados por HB en el Centro de Trasplantes de Cincinnati, un 33% de éstos tuvo recidiva tumoral en los primeros 18 meses pos trasplante. En Pittsburgh, entre los años 1989 y 1998 se trasplantaron 12 niños con hepatoblastoma presentando una supervivencia en 5 años del 83%. La baja incidencia de recidiva tumoral en los grupos de alto riesgo (PRETEXT III y IV) podría deberse a la continuación de quimioterapia postrasplante. Otros centros que también han comunicado sus resultados de trasplante en el hepatoblastoma muestran una alta incidencia de recidiva tumoral pos trasplante y que se deba posiblemente a suspender la quimioterapia después del trasplante. Ahora mismo, el valor de la quimioterapia pos trasplante no está bastante claro, a menos en pacientes en los que tuvieron buena respuesta a la quimioterapia pre-trasplante. Incluso, muchos estos tumores resecados muestran una necrosis extensa al estudio histológico y la recidiva de metástasis fue muy rara, como lo demuestra el SIOPEL 1, donde sólo 5 de 115 pacientes en los que se retrasó la cirugía mostraron recidiva pulmonar, sugiriendo así que las micrometástasis eran erradicadas con la quimioterapia. Dado que la quimioterapia pos trasplante puede favorecer el aumento de la morbilidad cuando se administra junto con la inmunosupresión.

El momento de administrarla en el plan de tratamiento sigue sin consensuarse. Los niveles de α -feto proteína son útiles para monitorizar la respuesta a la quimioterapia y la recidiva

después de la cirugía. Definir como “irresecable” un tumor hepático depende de la correcta interpretación de los estudios de imagen que se hayan realizado para cada caso. Sin embargo, poder identificar la invasión anatómica de los diferentes sectores hepáticos y su extensión puede ser complejo. En casos de tumores con extensión intra hepática limitada, PRETEXT I y II en el SIOPEL 1 se puede realizar resección completa del tumor con una hepatectomía parcial. Cuando el tumor es más extenso, PRETEXT III, la quimioterapia preoperatoria ayuda a cambiar el pronóstico del tumor, pasando el tumor de ser irresecable a resecable, pero existe un subgrupo del PRETEXT III en los que el tumor se encuentra tan cercano a las venas hepáticas principales o al tronco principal portal (localización central del hepatoblastoma que se convierte en irresecable, siendo su única opción la hepatectomía total y el trasplante. En cambio, los casos de PRETEXT IV con un tumor solitario o multifocal que invade los cuatro sectores del hígado no son considerados candidatos a una resección completa con hepatectomía parcial aunque, sorprendentemente, en el SIOPEL 1 se incluyeron 9 pacientes en los que después de la quimioterapia con cisplatino y doxorubicina (PLADO) el tumor pasó a ser resecable. La causa de esta errónea clasificación podría ser que el desplazamiento de los bordes anatómicos separan a su vez los sectores del hígado debido a la compresión ejercida por el tumor, lo que hace equivocar la clasificación de un estadio PRETEXT III con un PRETEXT IV. Los procedimientos de alto riesgo y las resecciones incompletas podrían evitarse si llevamos a cabo tanto una evaluación pre como intra operatoria, en la que incluya una ecografía intra operatoria. Si el tumor no puede ser resecado por completo a pesar de la quimioterapia, el trasplante debe ser el tratamiento definitivo. En estos casos donde existan dudas de irresecabilidad parcial, lo aconsejable sería contar con un injerto hepático en vistas a un posible trasplante. La insuficiencia de donantes pediátricos nos ha llevado al uso de injertos obtenidos por bipartición hepática y en casos muy concretos con injerto de donante vivo relacionado. Los excelentes resultados obtenidos con la resección total del tumor y la supervivencia libre de enfermedad mediante el trasplante hacen que deba considerarse a éste como un tipo de resección tumoral en el momento del reestadiaje, después de la quimioterapia, cuando la cirugía esté recomendada. Una gran ventaja del trasplante hepático con donante vivo relacionado es la optimización del momento quirúrgico en relación a la quimioterapia, siendo una desventaja para este procedimiento la necesidad de realizar, en algunos casos, una laparotomía exploradora como parte de la evaluación pre trasplante en el receptor antes de iniciar la cirugía en el donante.

Recientes publicaciones tratan de definir la contraindicación relativa del trasplante en los casos que existan indicios macroscópicos de invasión tumoral venosa, comprobándose que disminuye la supervivencia considerablemente, aunque para llegar a esta conclusión haría falta mucha más experiencia acumulada y un seguimiento más largo de estos pacientes. El siguiente planteamiento debería ser si los pacientes con metástasis pulmonares también deben ser excluidos del trasplante. Los resultados publicados a este respecto concluyen que los pacientes que recibieron un trasplante y presentaron metástasis pulmonares, después de la quimioterapia pos trasplante, un 80% aproximadamente sobrevivieron y estuvieron libres de enfermedad en un período de 10 años de seguimiento, lo que sugiere curación total de estos niños. En base a estos resultados podemos resumir que el trasplante es una opción viable en niños que no presentan metástasis pulmonares después de la quimioterapia preoperatoria. Para optimizar las resecciones tumorales en niños, la hepatectomía total en tumores malignos primarios debería incluir la extirpación de la vena cava inferior retro hepática. En trasplantes de donante cadáver en los que se incluye la vena cava retro hepática no tendríamos ningún problema para contrarrestar esta situación. En los trasplantes de donante vivo relacionado en los que no se incluye la vena cava, la reconstrucción se podría conseguir con un injerto alogénico de vena ilíaca de donante cadáver o preferentemente con la yugular interna del donante vivo. Los beneficios potenciales del trasplante deben ser comparados con los riesgos inherentes de éste, sobre todo los relacionados a las complicaciones quirúrgicas y la inmunosupresión para toda su vida. En el SIOPEL 1, de los 12 pacientes trasplantados, dos murieron debido a complicaciones técnicas, otro precisó un segundo trasplante debido a cirrosis biliar relacionada con los recurrentes episodios de colangitis y uno más desarrolló nefrotoxicidad debido a los efectos secundarios de la ciclosporina y el cisplatino. (15)

El manejo quirúrgico de las metástasis pulmonares debe considerarse de manera temprana. Son mejores los resultados que si se espera a reseccionar las que persistan luego de quimioterapia. Los pacientes con resección completa inicial recibirán quimioterapia con: Cisplatino 100 mg/m²sc intravenoso el día 1, Vincristina 1.5 mg/m²sc intravenoso día 2, 5-fluorouracilo 600 mg/m²sc intravenoso día 2. Deberán de recibir al menos 2 ciclos postquirúrgicos con intervalos de 21 días cada uno. En los pacientes clasificados como de

alto riesgo, deberá de iniciarse quimioterapia con el siguiente esquema PLADO: Cisplatino 100 mg/m²sc intravenoso el día 1 y Doxorubicina 60 mg/m²sc intravenoso el día 2.

Posterior a cada ciclo se determinaran niveles séricos de alfa feto proteína. Posterior a 2 ciclos de quimioterapia se realizara Tomografía de abdomen-tórax. Después de 2 ciclos de quimioterapia se evaluara si es resecable o no, Si no es resecable se darán 2 ciclos más de quimioterapia y se reevaluara. Si después de 4 ciclos de quimioterapia no es factible la cirugía deberá de valorarse trasplante hepático y continuar quimioterapia con esquema PLADO en lo que se define el manejo. Posterior a la cirugía de resección, se deberán de administrar dos ciclos de quimioterapia con el esquema inicial con el cual fue tratado.

En los pacientes con metástasis pulmonar se valorá persistencia de la enfermedad durante el tratamiento, solo en caso de no respuesta se valorara resección quirúrgica.

El factor pronóstico más importante para la supervivencia es la resección quirúrgica total. En segundo lugar, la presencia metástasis al diagnóstico, aunque este factor ha sido modificado por el tratamiento con quimioterapia neo adyuvante. El tercer factor es la histología, donde la variedad fetal tiene mejor pronóstico. La disminución de las concentraciones séricas de alfa feto proteína después de la quimioterapia neo adyuvante, se relacionan con mejor respuesta al tratamiento médico - quirúrgico.

El seguimiento de los pacientes con hepatoblastoma incluye exploración física y determinación de nivel sérico de alfa feto proteína cada mes el primer año. Ultrasonido abdominal o tomografía cada 2 meses el primer año, posteriormente el examen físico y la alfa feto proteína es cada 2 meses el segundo año , cada 3 meses el tercer año y cada 6 meses a partir de 4^o año.

CAPITULO 3

METODOLOGIA

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad se ha observado un aumento en la presentación de hepatoblastoma en la población mexicana , en la cual ocupa el séptimo lugar en frecuencia en la edad pediátrica, afectando a lactantes y niños de entre 6 meses y 3 años en promedio, sin embargo en el hospital de estudio no se cuenta con un reporte específico de esta patología en donde el éxito del tratamiento se debe a el tratamiento quirúrgico, por lo que es primordial contar con los niveles de alfa feto proteína para poder analizar los resultados del tratamiento quirúrgico en nuestra población.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son los niveles de alfa feto proteína postquirúrgica en el seguimiento de pacientes operados de lobectomía por hepatoblastoma en el Hospital para el Niño del IMIEM durante un lapso de 5 años?

JUSTIFICACIÓN

Actualmente a nivel nacional se observa aumento en la presentación de tumores hepáticos, específicamente de hepatoblastoma, los datos son parciales e incompletos, por lo que es de vital importancia contar con la información de nuestro hospital y así contribuir al análisis del comportamiento tumoral, los resultados en el tratamiento quirúrgico que se presentan cinco años posterior a la resección en el hospital para el Niño del IMIEM en el periodo de enero de 2013 a diciembre de 2017, se analizarán con la finalidad de mejorar el pronóstico de nuestra población, para ello nos basaremos en la medición de niveles de alfa feto proteína que es un marcador directamente proporcional de actividad tumoral de hepatoblastoma.

OBJETIVO GENERAL

Analizar cuáles son los niveles de alfa feto proteína postquirúrgica en el seguimiento de pacientes operados de lobectomía secundaria a hepatoblastoma en el Hospital para el niño del IMIEM durante 5 años

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ▶ Vislumbrar la prevalencia de pacientes con tumoraciones hepáticas
- ▶ Consolidar el conocimiento del porcentaje de pacientes con hepatoblastoma
- ▶ Agrupar las características demográficas plasmadas en los expedientes de pacientes con hepatoblastoma operados de lobectomía
- ▶ Catalogar los niveles de alfa feto proteína al diagnóstico de hepatoblastoma
- ▶ Averiguar estadio PRETEXT según clasificación de la SIOP
- ▶ Plasmar tipo de resección hepática
- ▶ Verificar las complicaciones trans quirúrgicas y post quirúrgica
- ▶ Comprobar tipo de extirpe histológica del hepatoblastoma
- ▶ Observar las tasas de morbi mortalidad, periodos libres de enfermedad y recidiva de hepatoblastoma

MATERIALES Y METODO

METODOLOGÍA

- ▶ Estudio retrospectivo, transversal , observacional en donde analizaremos los expedientes de los pacientes con hepatoblastoma y lobectomía los cuales cuenten con expediente clínico dentro del archivo del Hospital para el Niño del IMIEM, que cuenten con criterios de inclusión en periodo comprendido de 1 enero 2013 al 31 de diciembre de 2018

- ▶ TIPO DE ESTUDIO

Retrospectivo transversal

- ▶ UNIVERSO

Todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de hepatoblastoma y lobectomía ingresados en el Hospital para el Niño de IMIEM del 1 de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2017.

- ▶ LIMITES DE ESPACIO

Los expedientes contenidos en el Archivo clínico y electrónico del Hospital para el Niño (IMIEM), libreta de ingresos y egresos de expedientes, archivos visuales así como estudios de imagen de pacientes con criterios de inclusión.

- ▶ LIMITE DE TIEMPO

Se revisaran los expedientes de todos los pacientes oncológicos con diagnóstico de hepatoblastoma y lobectomía ingresados en el Hospital para el Niño del IMIEM del 1 Enero del 2013 a 31 Diciembre de 2017

▶ INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN

Se utilizarán hojas de recolección de datos para la agrupación de la información contenida en los expedientes de los pacientes hospitalizados con diagnóstico hepatoblastoma y lobectomía que cuenten con criterios de inclusión

POBLACION DE ESTUDIO

Criterios de selección

Inclusión:

- ▶ Expedientes de pacientes con hepatoblastoma y lobectomía diagnosticados desde enero de 2013 hasta diciembre de 2017 en el Hospital para el niño del IMIEM
- ▶ Que cuenten con expediente clínico electrónico en programas de Histoclin e imágenes en Canvas

Exclusión: pacientes que no fueron sometidos a intervención quirúrgica

Eliminación:

- ▶ Que no cuente con expediente clínico completo para las necesidades del estudio

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION TEORICA	DEFINICION METODOLOGICA	TIPO DE VARIABLE	ITEM EN INSTRUMENTO
Niveles de Alfa feto proteína	Proteína producida por el hígado y el saco vitelino	Positivo > 10ng/ml Negativo < 10 ng/ml	Cuantitativa	Números enteros
Datos demográficos.	Son información general sobre grupos de personas. Dependiendo de la finalidad, los datos pueden incluir atributos como la edad, el sexo	Edad: tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo. Sexo: Características genotípicas, fenotípicas y sociales que caracterizan un individuo como hombre o mujer	Cuantitativa Cualitativa	Números enteros 1 hombre 2 mujer

VARIABLE	DEFINICION TEORICA	DEFINICION METODOLOGICA	TIPO DE VARIABLE	ITEM EN INSTRUMENTO
Lobectomía hepática	Resección quirúrgica de un lóbulo hepático	La misma	cualitativa	1 Lobectomía 2 Lobectomía ampliada 3 Resección segmentaria múltiple
Estadio PRETEX	Clasificación pre quirúrgica creada por la SIOP	La misma	Cualitativa	1 I 2 II 3 III 4 IV
Complicación tras quirúrgica	Eventualidad que ocurren el curso previsto de un procedimiento quirúrgico	La misma	cualitativa	1 hemorragia masiva 2 Lesión a órganos adyacentes 3 Tromboembolia 4Paro cardiaco 5Muerte

VARIABLE	DEFINICION TEORICA	DEFINICION METODOLOGICA	TIPO DE VARIABLE	ITEM EN INSTRUMENTO
Complicaciones postquirúrgicos	Originadas generalmente en el quirófano, relacionadas con la enfermedad de base, condicionantes del paciente, la complejidad y magnitud de la intervención, la experiencia o habilidad de los integrantes del equipo de cirugía o el tipo de anestesia utilizado	La misma	Cualitativa	1 insuficiencia hepática (encefalopatía , ascitis) ,Bilirrubina, TP 2Fuga biliar 3 colecciones 4Infeccion asociada a herida quirúrgica 5Infeccion asociada a los cuidados de la salud

VARIABLE	DEFINICION TEORICA	DEFINICION METODOLOGICA	TIPO DE VARIABLE	ITEM EN INSTRUMENTO
Extirpe histopatológica	Resultado de los estudios de anatomía patológica microscópica realizados a una biopsia	La misma	Cualitativa	1 Eitelial 2componentes mixtos 3mesenquimatoso

VARIABLE	DEFINICION TEORICA	DEFINICION METODOLOGICA	TIPO DE VARIABLE	ITEM EN INSTRUMENTO
Periodo libre de enfermedad	Tiempo en el que después de terminar el tratamiento el paciente sobrevive sin signos y síntomas de la enfermedad	La misma	Cuantitativa	Meses
Recidiva	Reaparición de tumor tras un periodo largo de ausencia de enfermedad	La misma	Cuantitativa	Meses

VARIABLE	DEFINICION TEORICA	DEFINICION METODOLOGICA	TIPO DE VARIABLE	ITEM EN INSTRUMENTO
Muerte	Termino de las funciones vitales en el organismo	La misma	Cualitativa	0 no 1 si

ANALISIS ESTADISTICO

- ▶ Se realizara estadística descriptiva (promedio, mediana, moda, desviación estándar, porcentaje, frecuencias) correlación de Pearson de los resultados obtenidos en las tablas de recolección con preponderancia en las diferentes mediciones séricas de AFP.
- ▶ Se realizara relación entre niveles de alfa feto proteína y morbilidad

CAPITULO 4

RESULTADOS

Tumoraciones hepáticas	Pacientes
Hepatoblastoma	12
Hepatocarcinoma	4
Colangitis esclerosante	1

Tabla 2 Total de pacientes con tumoraciones hepáticas en periodo de estudio (Fuente Archivos HPN)

Tratamiento	Pacientes
Quirúrgico	8
Quimioterapia	12

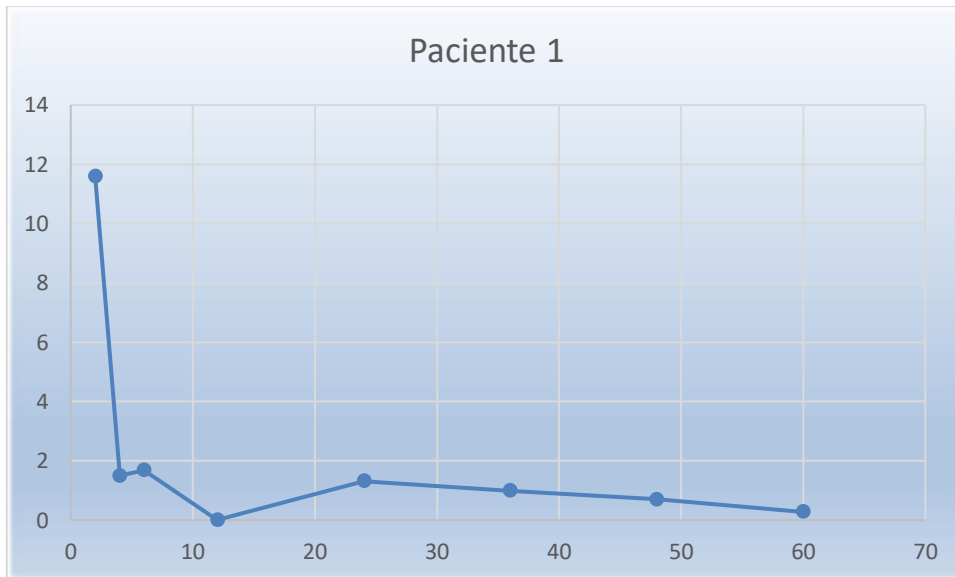
Tabla 3 Tratamientos realizados a pacientes con hepatoblastoma (Fuente Archivos HPN)

Pacientes	Alfa feto dx
1	1156
2	118905
3	67000
4	59696
5	423812
6	26319133249
7	487720212633
8	953171800
9	912638
10	694342
11	150000
12	9483

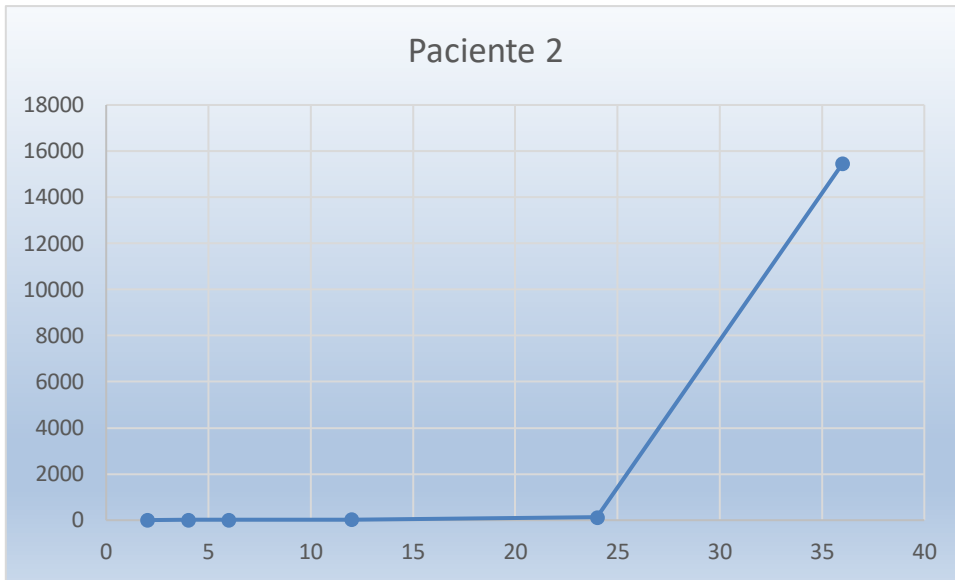
Tabla 4 Niveles de alfa feto proteína al diagnóstico (Fuente Archivos HPN)

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	Paciente 7	Paciente 8
Meses post QX	Alfafeto	Alfafeto	Alfafeto	Alfafeto	Alfafeto	Alfafeto	Alfafeto	Alfafeto
2	11.6	3.78	9.7	4.9	12.6	2.09	215	2.7
4	1.5	16.2	3.3	18.09	13.8	48.6	5108	2.06
6	1.69	13.1	1.2	4.47	12.5	149	5080	2.14
12	0.01	26.6	2.9	2.5	8100	5555		1.59
24	1.32	123	4.14			1.22		0.95
36	1	15455	0.01			0.94		
48	0.7		3.7			1.1		
60	0.28		1.08			0.54		

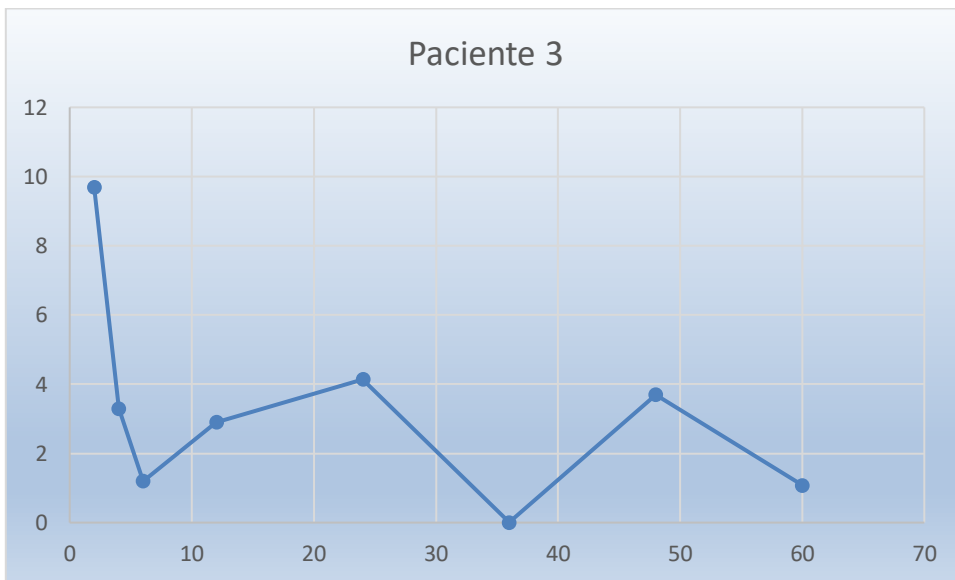
Tabla 5 Niveles de alfa feto proteína (fuentes archivos HPN)



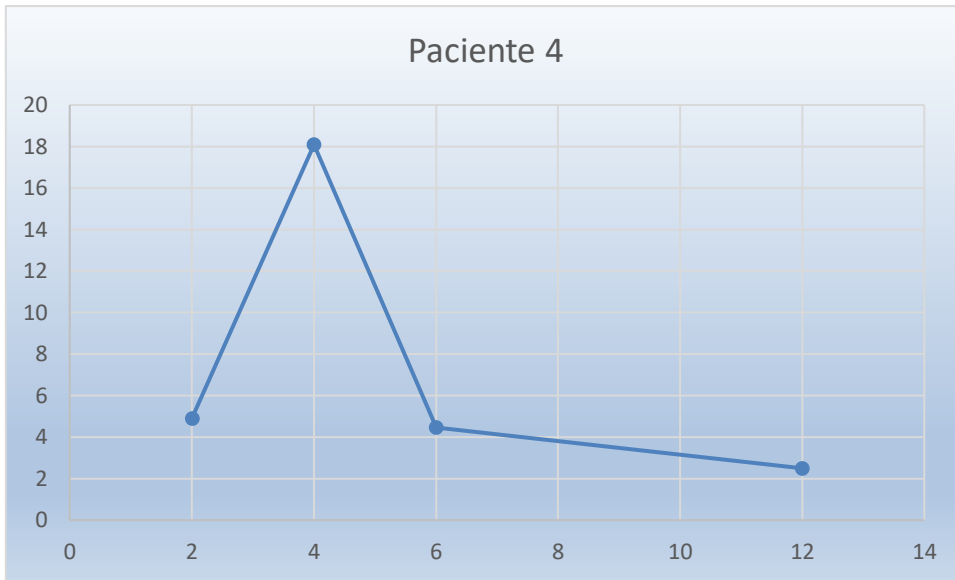
Grafica 1 (fuente niveles de alfa feto proteína, tabla 5)



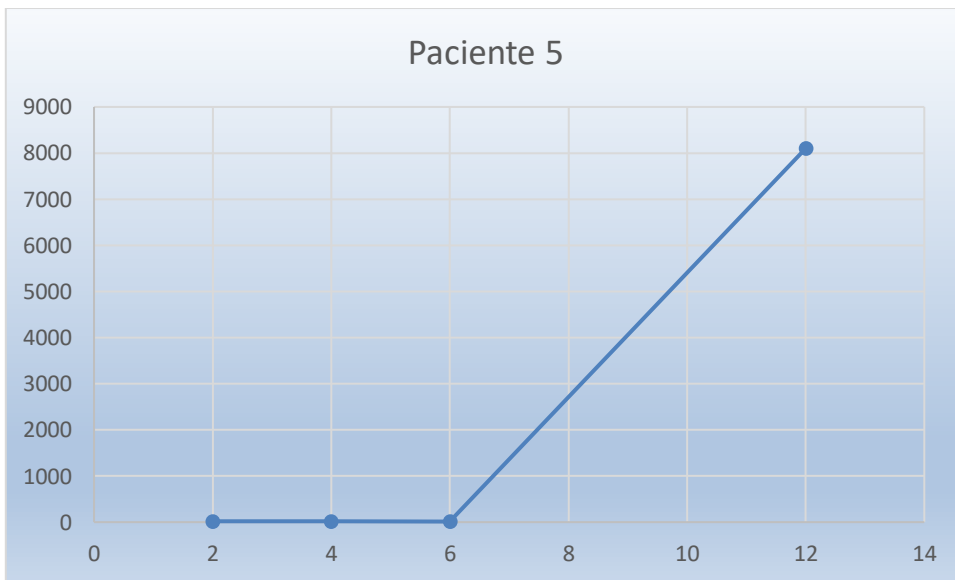
Grafica 2 (fuente niveles de alfa feto proteína, Tabla 5)



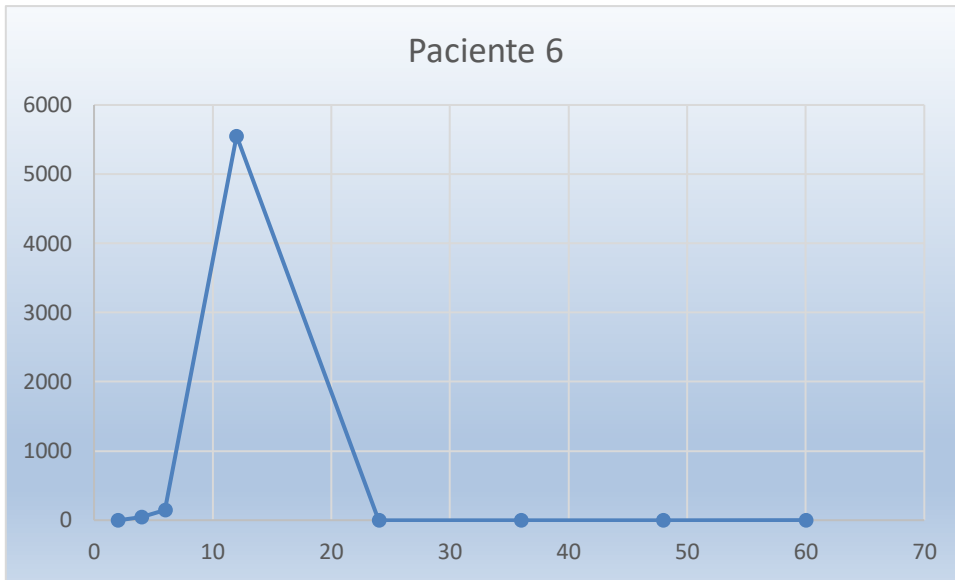
Grafica 3 (fuente niveles de alfa feto proteína, Tabla 5)



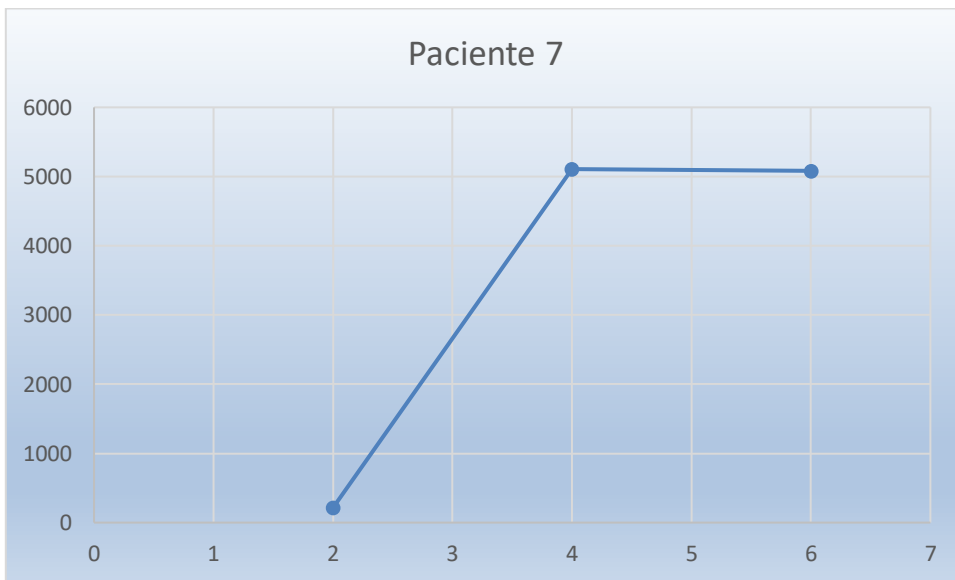
Grafica 4 (fuente niveles de alfa feto proteína, Tabla 5)



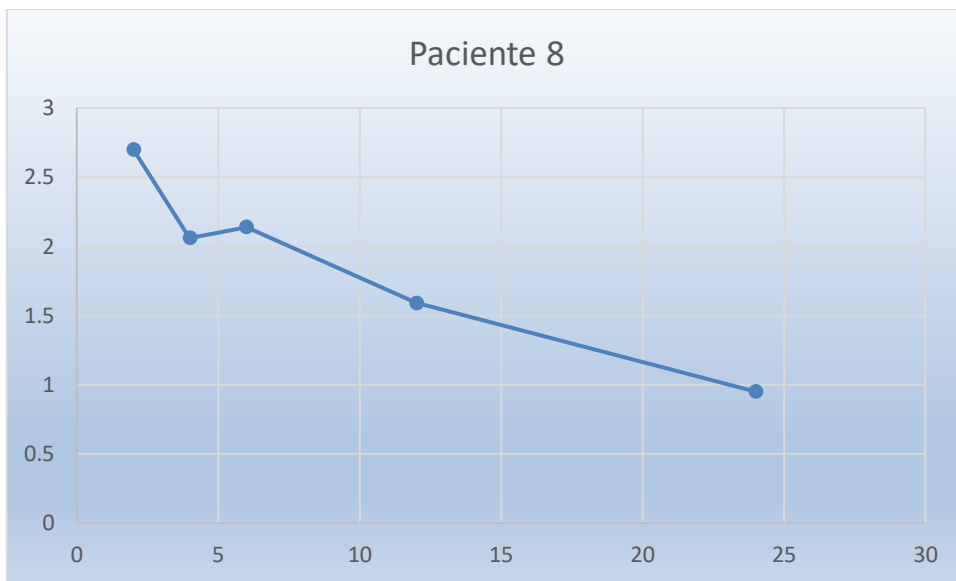
Grafica 5 (fuente niveles de alfa feto proteína, Tabla 5)



Grafica 6 (fuente niveles de alfa feto proteína, Tabla 5)



Grafica 7 (fuente niveles de alfa feto proteína, Tabla 5)

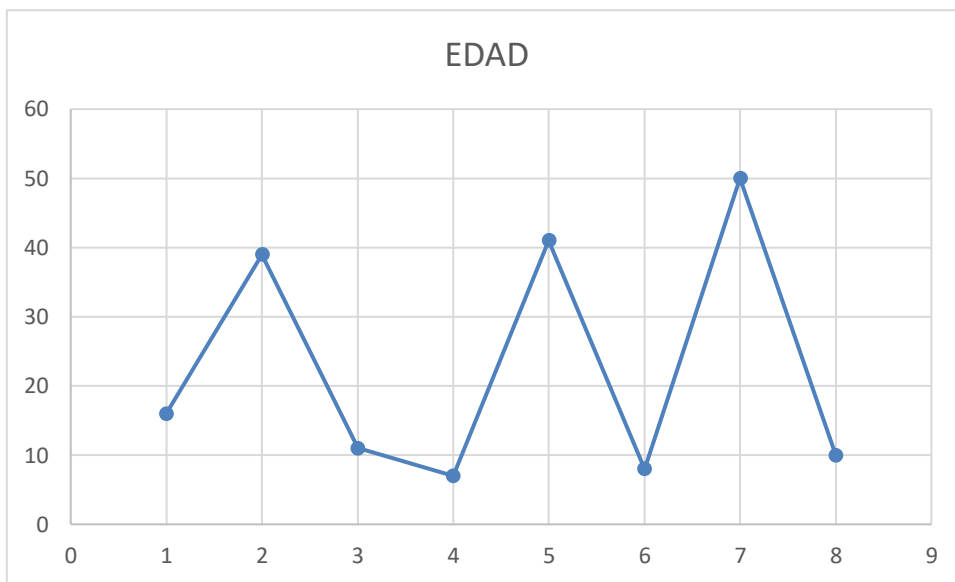


Grafica 8 (fuente niveles de alfa feto proteína, Tabla 8)

EDAD

PACIENTE	EDAD MESES
1	16
2	39
3	11
4	7
5	41
6	8
7	50
8	10
	22.7

Tabla 6 Edad de los pacientes en meses (fuente archivos HPN)

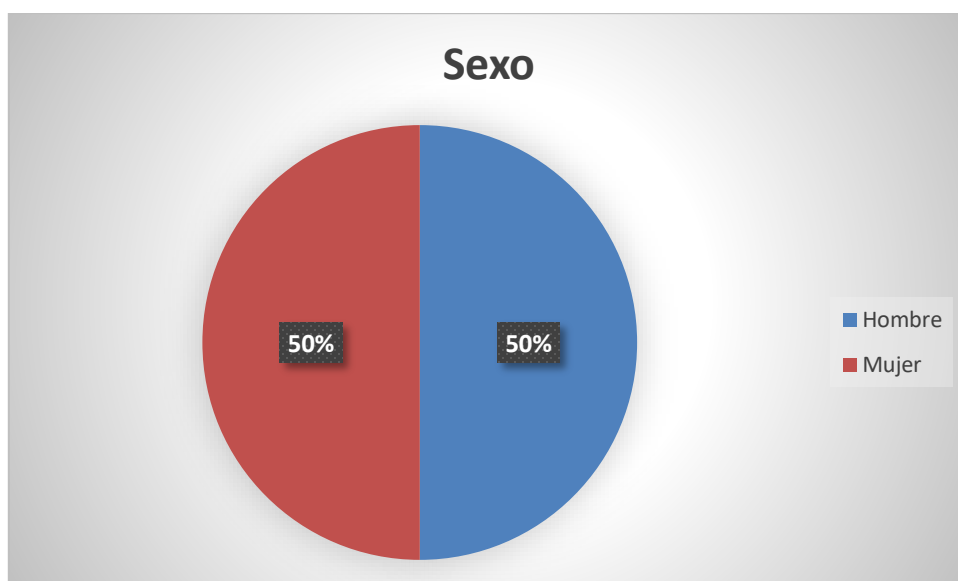


Grafica 9 Edad en meses de los pacientes (Fuente tabla 6)

SEXO

Paciente	Sexo
1	H
2	H
3	H
4	M
5	M
6	M
7	M
8	H

Tabla 7 Sexo de los pacientes ((fuente archivos HPN)

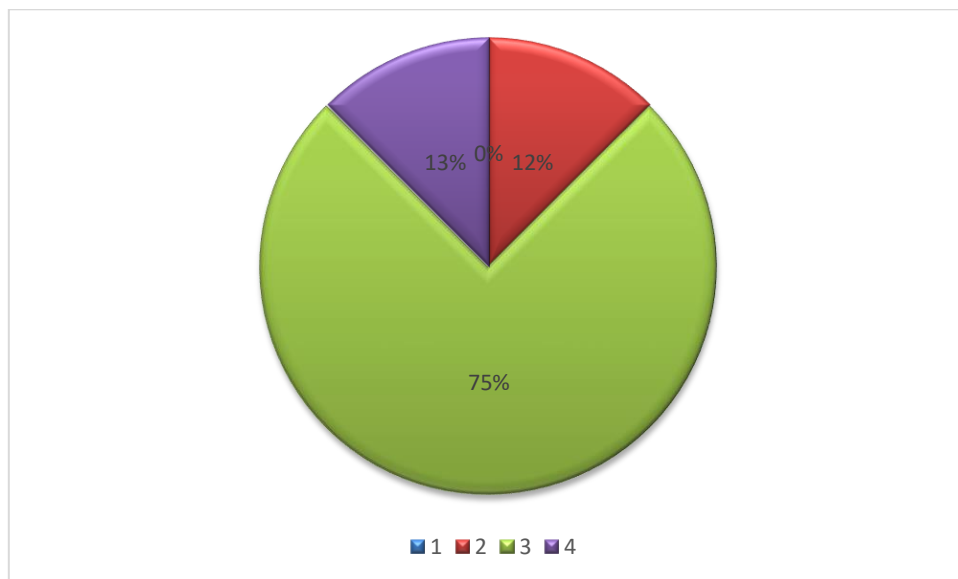


Grafica 10 (Fuente tabla 3)

PRETEX

PRETEXT	Paciente
1	0
2	1
3	6
4	1

Tabla 8 PRETEXT AL DIAGNOSTICO (fuente archivos HPN)

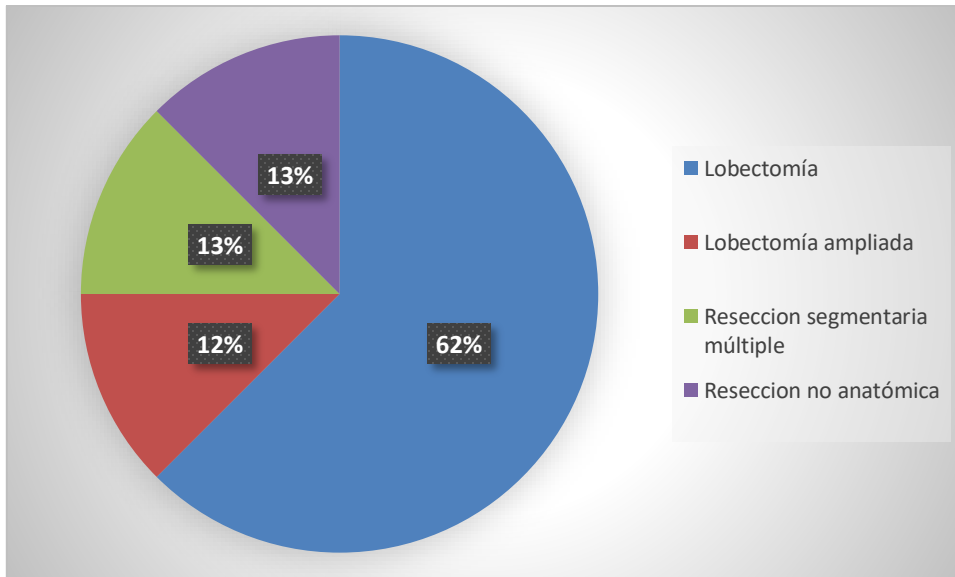


Grafica 11 (fuente tabla 8)

TIPO DE RESECCION REALIZADA

Resección efectuada	Pacientes
Lobectomía	5
Lobectomía ampliada	1
Reseccion segmentaria múltiple	1
Reseccion no anatómica	1

Tabla 9 Resección Realizada (Fuente archivos HPN)

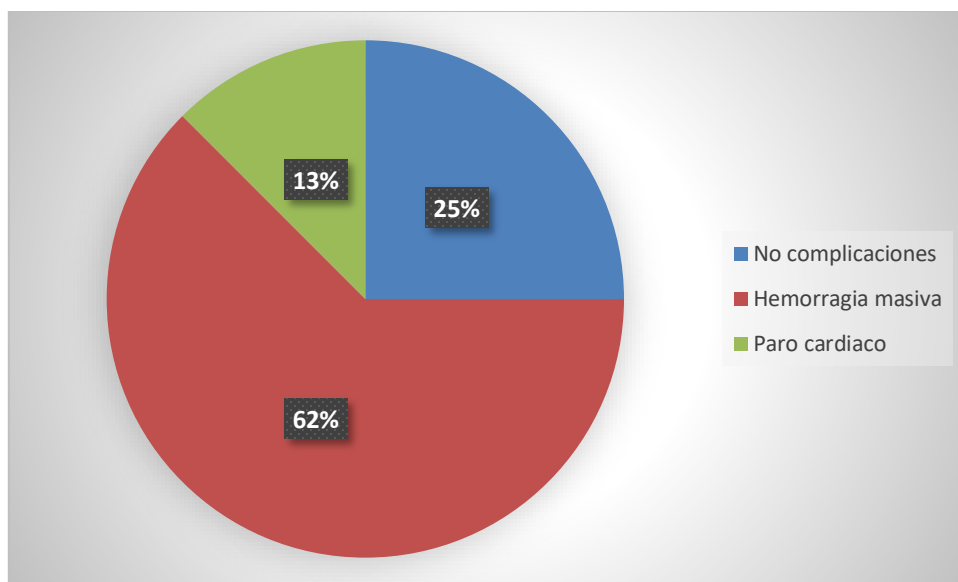


Gráfica 12 (fuente tabla 9)

COMPLICACIONES TRANS QUIRURGICAS

Complicaciones trans	Pacientes
No complicaciones	2
Hemorragia masiva	5
Paro cardiaco	1

Tabla 10 Complicaciones trans quirúrgicas observadas (fuente archivos HPN)

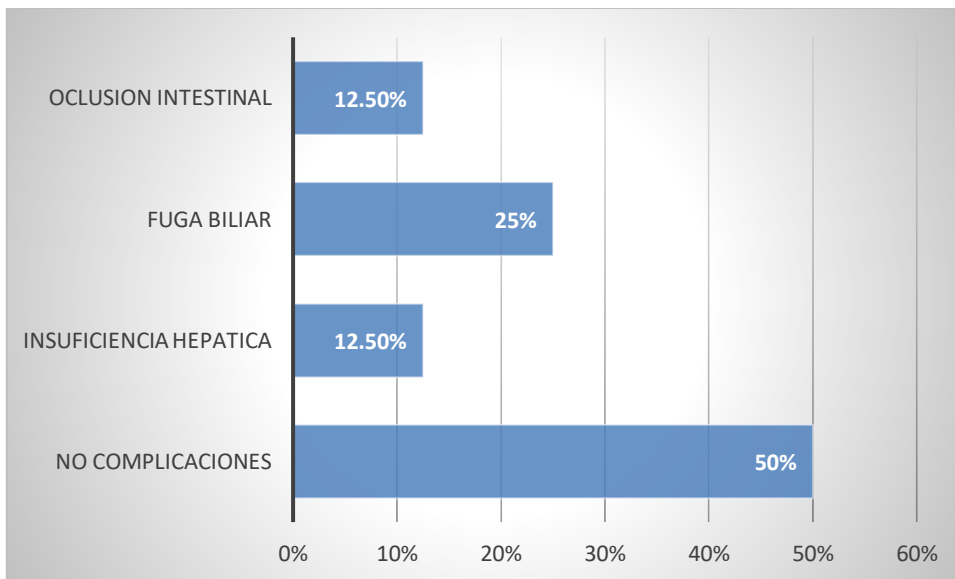


Gráfica 13 Complicaciones trans quirúrgicas observadas (fuente tabla 10)

COMPLICACIONES POSTQUIRURGICAS

Complicaciones Post	Pacientes
No complicaciones	4
Insuficiencia hepática	1
Fuga biliar	2
Oclusión intestinal	1

Tabla 11 Complicaciones Post quirúrgicas observadas (Fuente archivos HPN)



Grafica 14 Complicaciones post quirurgicas(Fuente tabla11)

EXTIRPE HISTOLOGICA

Extirpe histológica	Pacientes
Epitelial	3
Componentes mixtos	4
Anaplásico	1

Tabla 12 Tipo histológico más común (fuente archivos HPN)

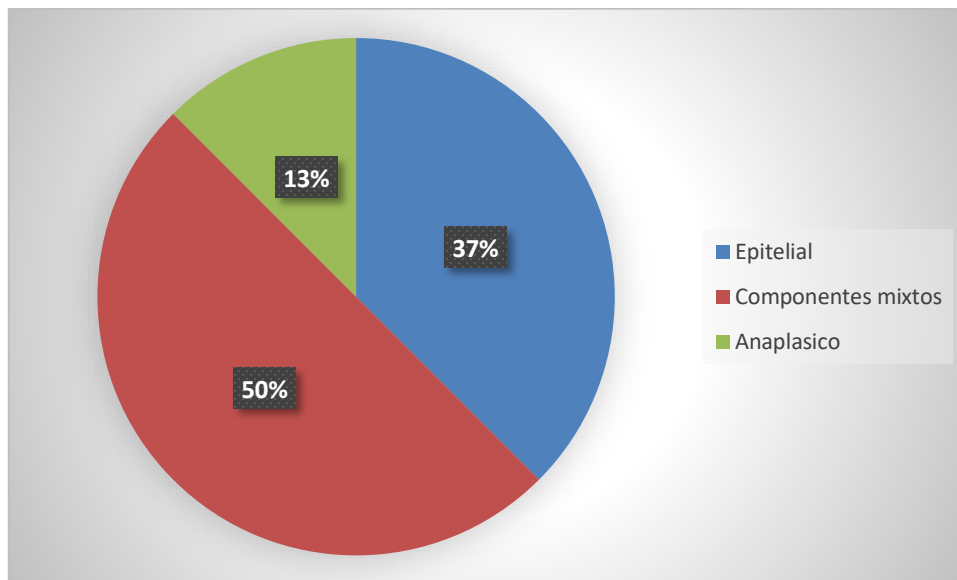
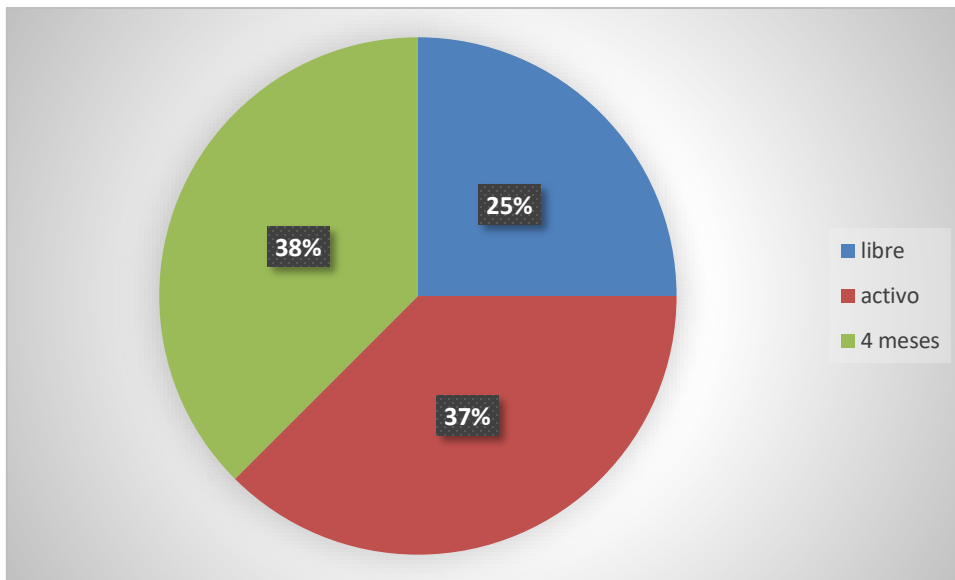


Gráfico 15 (fuente tabla 12)

PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD

Periodo libre de enfermedad	Pacientes
libre	2
activo	3
4 meses	3

Tabla 13 Periodo libre de enfermedad (Fuente HPN)

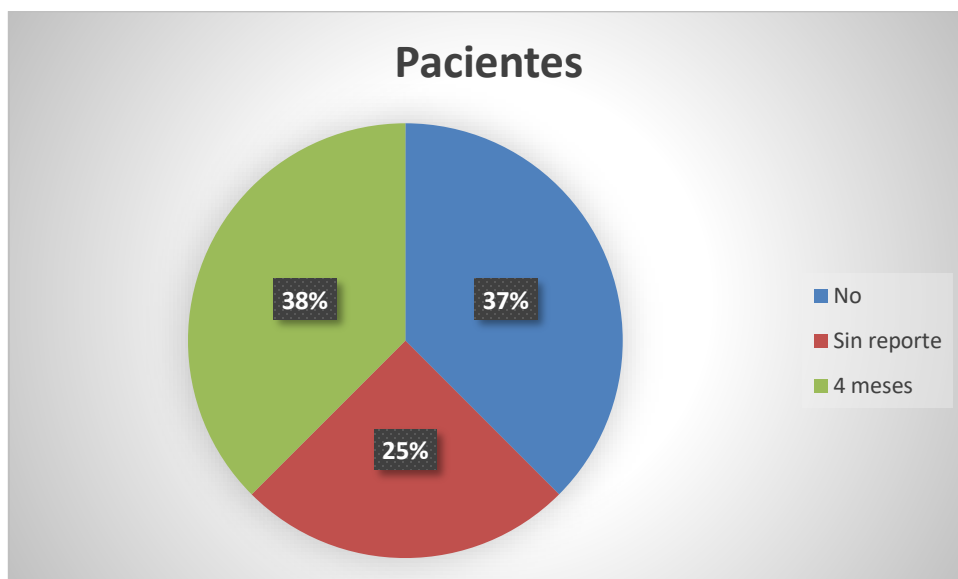


Grafica 16 Periodo libre de enfermedad (fuente tabla 13)

RECIDIVA

RECIDIVA	PACIENTES
NO	3
SIN REPORTE	2
4 MESES	3

Tabla 14 Periodo de recidiva (fuente archivos HPN)



Grafica 17 (fuente tabla 14)

MORBILIDAD

MORBILIDADES	PACIENTES
NEFROPATÍA	1
FALLA HEPÁTICA	1

Tabla 15 Morbilidad observadas (fuente archivos HPN)

MORTALIDAD

Mortalidad	Pacientes
Si	3
No reporte	5

Tabla 16 Mortalidad reportada (fuente archivos HPN)

CORRELACION DE PEARSON NIVELES DE ALFAFETOPROTEINA Y MUERTE

		Niveles al diagnostico	Muerte de paciente
Niveles al diagnostico	Correlación de Pearson	1	-.095
	Sig. (bilateral)		.769
	N	12	12
Muerte de paciente	Correlación de Pearson	-.095	1
	Sig. (bilateral)	.769	
	N	12	12

TABLA 16 Correlación Niveles de alfa feto proteína al diagnóstico con la mortalidad reportada (Fuente archivos HPN)

CAPITULO 5

DISCUSION DE LOS RESULTADOS

DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

En el archivo electrónico cotejado con datos físicos del Hospital para el Niño de Toluca perteneciente al Instituto Materno Infantil del Estado de México se reportaron 17 pacientes con tumores hepáticos, en el periodo correspondiente a los años entre 2013 – 2018, de los cuales a 12 pacientes se les asignó el diagnóstico de hepatoblastoma en base a los hallazgos observados por histología patológica. A los 12 pacientes se les aplicó quimioterapia neoadyuvante y a 8 se les sometió a resección hepática quirúrgica.

De los 8 pacientes sometidos a hepatectomía, 3 pacientes (37.5%) continuaron con hepatoblastoma activo correspondiente a valores de alfa feto proteína mayores de 10 ng/dl en la primera toma de control sérico realizada a los 2 meses de la cirugía, dos de esos pacientes se ingresaron a quirófano con PRETEXT III e histología mixta y uno de los pacientes contaba con Clasificación PRETEXT IV y anaplasia en la histología (ambos marcadores de alto riesgo) los tres pacientes presentaron como complicación transquirúrgica hemorragia masiva y dos sufrieron fuga biliar como complicación postquirúrgica. Al paciente con anaplasia se le realizó resección múltiple, resultando con bordes positivos en las muestras de patología y posterior a la cirugía desarrollo oclusión intestinal y falleció.

Tres pacientes (37.5%) presentaron valores positivos de alfa feto proteína en el mes 4 de control, lo que los coloca como recidiva, los tres pacientes fueron clasificados como PRETEXT III y recibieron quimioterapia neoadyuvante, se les realizó lobectomía, dos de ellos presentaron hemorragia masiva y uno de ellos desarrollo insuficiencia hepática posterior, a pesar de ser sometidos a dos hepatectomías, dos de los pacientes desarrollaron metástasis pulmonares las cuales se corroboraron con tomografía de tórax.

Dos pacientes (25%) han mostrado valores de alfa feto proteína menores a 10 ng/dl en todos sus controles séricos, el primero fue clasificado como PRETEXT II, histología epitelial, se le realizó lobectomía sin complicaciones y al momento se encuentra libre de enfermedad en el mes 60. El segundo paciente fue diagnosticado con biopsia por Truocut como histología epitelial, se clasificó como PRETEXT III y recibió quimioterapia neoadyuvante, posterior a una cirugía con resección múltiple el paciente no desarrollo complicaciones y se mantiene libre de enfermedad en el mes 24 de control.

En cuanto a los niveles de alfa feto proteína que se obtuvieron al diagnóstico comparado con la cantidad de muertes al utilizar el modelo de comparación de Pearson nos muestra valor de 0.95 el cual es estadísticamente significativo, lo que muestra que niveles mayores de alfa feto proteína al momento del diagnóstico tuvieron relación con la mortalidad de nuestros pacientes

Características demográficas

Con base en los resultados obtenidos podemos observar que el sexo no mostro inferencia en la presentación de hepatoblastoma, con 4 pacientes hombres y 4 pacientes mujeres.

En cuanto a la edad de presentación observamos un mínimo de 7 meses y máximo de 50 meses con una media de 22.7 meses.

Diagnostico PRETEXT según clasificación de la SIOP

En cuanto a la clasificación preoperatoria, la presentación más frecuente fue el PRETEXT III con 6 pacientes, el PRETEXT II y el IV tuvieron ambos 1 paciente.

Tipo de resección hepática

De los pacientes que fueron sometidos a cirugía 5 de los 8 pacientes fueron sometidos a lobectomía lo que corresponde al 62.5%, a 1 paciente se le realizó lobectomía ampliada, a un paciente se le realizó resección segmentaria múltiple y a 1 paciente se le realizó resección no anatómica, lo que corresponde a un 12.5% por cada tipo de resección.

Complicaciones trans quirúrgicas y postquirúrgicas

De los 8 pacientes sometidos a cirugía, 5 pacientes presentaron hemorragia masiva durante la cirugía, 2 pacientes no tuvieron complicaciones trans quirúrgicas, 1 paciente presento paro cardiaco.

Las complicaciones postquirúrgicas más comunes fueron la fuga biliar con 25% de presentación, insuficiencia hepática 12.5% oclusión intestinal 12.5%, mientras que el 50 %(4 pacientes) no tuvieron compromiso postquirúrgico

Tipo de extirpe histológica del hepatoblastoma

La presentación histológica más común fue la de componentes mixtas con 4 de 8 pacientes con hepatoblastoma, la presentación epitelial pura fue de tres pacientes y un paciente mostro anaplasia al diagnóstico.

Morbimortalidad, periodos libres de enfermedad y recidiva de hepatoblastoma

De los pacientes sometidos a cirugía se reportan 2 pacientes (25%) los cuales se encuentran libres de enfermedad, 3 pacientes (37.5%) los cuales resultaron con enfermedad activa caracterizada por tener niveles de alfa feto proteína mayor a 10 en el primer bimestre posterior a la resección quirúrgica, y 3 pacientes (37.5%) con recidiva de los cuales a 2 de los mismos se les corroboró metástasis pulmonar por medio de tomografía pulmonar

De los 8 pacientes sometidos a lobectomía se corroboró una muerte (12.5%) secundaria a hemorragia masiva por lesión hepática, de vena cava y posterior oclusión intestinal

CAPITULO 6

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSION

El Instituto Materno Infantil del Estado de Mexico a través del Hospital para el Niño, se mantiene como centro de referencia para la atención de neoplasias hepáticas en la población infantil del Estado de México, en esta revisión se analizó un lapso de 5 años encontrando que no hay preponderancia en el sexo ya que de los 8 pacientes 4 correspondieron al sexo femenino y 4 al sexo masculino, con respecto a la edad de diagnóstico tuvo un promedio de 22 meses. Lamentablemente el 75% de los pacientes se encuentran clasificados como PRETEXT III, lo que implica la presencia de solo un 1/4 de la glándula hepática libre de tumoración, haciendo necesaria la aplicación de quimioterapia neo adyuvante, lo que retrasa el acto quirúrgico y expone al paciente a cirugías complejas en las que el riesgo de lesión vascular está siempre presente. Este es el caso de nuestro hospital en el cual se realizan lobectomías del lado afectado en el 62.5% de las ocasiones presentando como principal complicación trans quirúrgica hemorragia masiva en más de la mitad de los pacientes y fuga biliar en el 12.5% de las veces como complicaciones postoperatoria. En cuanto a la histopatología corroboramos la preponderancia de la presentación de elementos mixtos, en un 50%, seguido del tipo epitelial en 37.5% y 8.33% con presencia de anaplasia.

Lo anterior sin duda alguna influye en los resultados obtenidos en este estudio ya que a nuestro hospital llegan pacientes con enfermedad avanzada a los cuales se les somete a cursos de quimioterapia agresivos y grandes cirugías en las cuales el objetivo es lograr bordes negativos y con ello la erradicación de la tumoración hepática, pero que exponen al paciente a pérdidas sanguíneas considerables teniendo en cuenta el volumen circulante en los niños y posteriormente dan paso a complicaciones postquirúrgicas en donde la fuga biliar se presenta hasta en el 25% de los casos.

En la serie analizada obtuvimos un 25% de pacientes con niveles de alfa feto proteína en rangos normales corregidos para la edad en todos los controles séricos tomados con un mínimo de 2 meses de separación inter muestras, lo que corrobora la resección íntegra de la tumoración hepática.

A pesar de todos los esfuerzos quirúrgicos el 37.5% de los pacientes mantienen alfa feto proteína positiva al segundo mes postquirúrgico lo que implica actividad tumoral y la necesidad de re intervención quirúrgica ya sea a nivel hepático o pulmonar que es el principal sitio de metástasis del hepatoblastoma. Del total de nuestros pacientes 12.5%(1) murió posteriormente a las cirugías realizadas y con oclusión intestinal como complicación final.

En nuestro estudio la primera muestra sérica que cuantifica niveles de alfa feto proteína en el paciente con sospecha de hepatoblastoma comparados con la cantidad de muertes totales en pacientes con diagnóstico corroborado muestra una comparación de Pearson con valor de 0.95 el cual es estadísticamente significativo.

Consideramos importante mencionar que 33.3% del total de pacientes con diagnóstico de hepatoblastoma en el hospital deja de asistir a seguimiento y control ya sea en fase de aplicación de quimioterapia neoadyuvante o posterior a la realización de hepatectomía, lo que para nuestro estudio resultó en sesgo de información, disminuyendo la muestra elegible y con ello la potencia estadística final, lo que se implica la implementación de seguros de seguimiento de pacientes para evitar sus pérdidas.

RECOMENDACIONES

- 1.- Enfatizar la importancia del diagnóstico oportuno, teniendo como bastión de partida al primer nivel de atención y su actuar ante tumores dependientes de hígado con niveles anormales de alfa feto proteína y así tener la posibilidad de acceder a cirugías tempranas con PRETEXT bajos y menos riesgo de metástasis al diagnóstico.
- 2.- Sacar provecho de los avances tecnológicos en mayor medida, nos referimos a métodos de diagnóstico por punción guiada por ultrasonido, planeación quirúrgica con modelos 3 D y volumetría aplicada.
- 3.- Contar con materiales de hemostasia de alta gama, desde pinzas bipolares, pinzas ultrasónicas, pinza Ligasure, pinza N-seal, polvo hemostático; con la finalidad de disminuir la pérdida sanguínea por hemorragia intra operatoria.
- 4.- Diseñar planes de seguimiento y accesibilidad a los pacientes con carencia económica y evitar la pérdida de pacientes durante el tratamiento médico y quirúrgico.

Anexo 1 Instrumento de recolección

NUMERO DE FOLIO EXPEDIENTE DEL PACIENTE	NAC	FECHA DX	FECHA DE EGRESO	INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS											
VARIABLE		VALOR													
NIVELES ALFA FETOPROTEINA	MESES														
	CANTIDAD	2	4	6	12	24	36	48	60						
EDAD		MESES													
SEXO	1	HOMBRE													
	2	MUJER													
PRETEX	1	I													
	2	II													
	3	III													
	4	IV													
RESECCION HEPATICA	1	LOBECTOMIA													
	2	LOBECTOMIA AMPLIADA													
	3	RESECCION SEGMENTARIA MULTIPLE													
	4	OTROS													
COMPLICACIONES TRANSQUIRURGICAS	1	HEMORRAGIA MASIVA													
	2	LESION A ORGANO ADYACENTE													
	3	TROMBOEMBOLIA													
	4	PARO CARDIACO													
	5	MUERTE													
	6	OTRO													
COMPLICACIONES POSTQUIRURGICAS	1	INSUFICIENCIA HEPATICA													
	2	FUGA BILIAR													
	3	COLECCIONES													
	4	INFECCION DE HERIDA QX													
	5	INFECCION ASOCIADA A CUIDADOS													
	6	OTROS													
EXTIRPE HISTOLOGICA	1	EPITELIAL													
	2	COMPONENTES MIXTOS													
	3	MESENQUIMATOSO													
	4	ANAPLASICO													
PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD		MESES													
RECIDIVA		MESES													
MUERTE	0	NO													

REFERENCIAS

1. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del hepatoblastoma; México: Secretaría de Salud. 2010.
2. Protocolo de tratamiento para tumores hepáticos. Hospital infantil de México Federico Gómez .Departamento de oncología
3. Mejía J. N. Tendencia de la incidencia de los tumores hepáticos en la infancia.Salud pública de México, Salud Publica Méx vol.44, no.2,100-107, 2002, disponible en: <http://www.insp.mx/salud/index.html>
4. Leal-Leal C.Hepatoblastoma experiencia clínica en una institución hospitalaria utilizando estadificación SIOPEL. Anales de Hepatología, vol 9, 75-79. 2010
5. Palomo-Colli M. A. *Outcome of children with hepatoblastoma at Hospital Infantil de México Federico Gómez*. GAMO Vol. 12 Núm. 1.2013
6. Shalkow-Klincovstein. Cirugía oncológica pediátrica: conceptos generales para el pediatra. Acta PediatrMex;31(4):145-148. 2010
7. M. Kalish, J. Et Al. (2017) Surveillance Recommendations for Children with Overgrowth Syndromes and Predisposition to Wilms Tumors and Hepatoblastoma. Cancer Res; 23(13); e115–e22 doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0710
8. Pizzo, Poplack, Principios y practica de cirugia oncológica ,Wolters Kluger, séptima edición, 1730 – 1740
9. Cano, Ruíz. Tumores abdominales en pacientes pediátricos del Hospital. San José, Tec de Monterrey: correlaciones clínico- radiológicas. Anales de radiología México. ;4:274-295. 2011
10. Saettini. Is Multifocality a Prognostic Factor in Childhood Hepatoblastoma? WileyPeriodicals, Inc. DOI 10.1002/pbc.25077 Published online in Wiley Online Library. 2014
11. Licona .Hepatoblastoma en niños, Acta Pediatrica Hondureña. pag 118 – 121. 2009
12. YanShi. Vascular invasion is a prognostic indicator in hepatoblastoma.Journal of Pediatric Surgery Elsevier Inc. 2017
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.03.0170022-3468/>
13. Calatayud. Reseccion Hepática mayor, una cirugía segura y eficaz. Cirugia Española; 95(8) 437-446. 2017
14. Lezama. Error traps and culture of safety in pediatric surgical oncology. Seminars in Pediatric Surgery; 28; 164-17. 2019
15. Ávila L.F. Trasplante hepático en tumores malignos en el niño. Cirugia Pediatrica. 2007; 20: 189-193