

Consideraciones sobre el tratamiento del tumor de Wilms

Considerations on the treatment of Wilms' tumor

Osmel Mollinedo-Rangel¹  , Anays Tania Acuña-Amador¹ , Lázaro Roque-Pérez¹ 

¹Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Facultad de Ciencias Médicas de Sagua la Grande. Villa Clara, Cuba

Recibido: 16 de junio de 2020 | Aceptado: 14 de julio de 2020 | Publicado: 16 de julio de 2020

Citar como: Mollinedo-Rangel O, Acuña-Amador A, Roque Pérez L. Consideraciones sobre el tratamiento del tumor de Wilms. Univ Méd Pinareña [Internet]. 2020 [citado: fecha de acceso]; [In Press]:e560. Disponible en: <http://revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/560>

RESUMEN

Introducción: el tumor de Wilms constituye la neoplasia renal más común de la niñez, lo cual obliga a estar actualizado en cuanto a su tratamiento.

Objetivo: describir el tratamiento del tumor de Wilms.

Método: se realizó una revisión bibliográfica en las bases de dato Web of Science, Scopus, PubMed, ClinicalKey y SciELO. Se empleó como estrategia de búsqueda la combinación de términos, al emplear el nombre de la enfermedad y tratamientos. Se seleccionaron 26 referencias.

Desarrollo: tumor de Wilms representa un tumor maligno con alta tasa de curación; lo cual es posible gracias al desarrollo de técnicas quirúrgicas, uso de quimioterapia y reconocimiento del papel de la radioterapia. Estas técnicas utilizadas de forma racional tienen un gran impacto en la supervivencia a esta neoplasia. Un pilar fundamental del manejo de esta entidad lo constituye la nefrectomía. Existen dos posiciones de acuerdo al momento del tratamiento con quimioterapia; anterior y posterior al proceder quirúrgico. La radioterapia es otra modalidad en el tratamiento del nefroblastoma; esta se emplea en estadios avanzados o en condiciones donde existen factores de riesgo asociados.

Conclusiones: el tratamiento del tumor de Wilms depende de la clasificación histológica y del estadiaje. Su tratamiento es multidisciplinario y comprende la combinación de cirugía, quimioterapia y radioterapia. El empleo de los protocolos terapéuticos existentes, mientras se mantengan los parámetros que establecen, tendrá exitosos resultados a pesar de las diferentes secuencias en que se utilizan las modalidades terapéuticas.

Palabras clave: Tumor de Wilms; Neoplasias renales; Nefrectomía; Asistentes de Pediatría.

ABSTRACT

Introduction: Wilms' tumor is the most common renal neoplasm in childhood, which makes it necessary to be updated in terms of its treatment.

Objective: to describe the treatment of Wilms' tumor.

Method: a literature review was carried out in the Web of Science, Scopus, PubMed, ClinicalKey and SciELO databases. The search strategy used was a combination of terms, using the name of the disease and treatments. Twenty-six references were chosen.

Development: Wilms' tumor represents a malignant tumor with a high cure rate; which is possible thanks to the development of surgical techniques, application of chemotherapy and recognition of the role of radiotherapy. These techniques used rationally have a great impact on the survival rate to this neoplasm. A fundamental pillar in the management of this entity is nephrectomy. There are two positions according to the moment of treatment with chemotherapy; before and after the surgical procedure. Radiotherapy is another modality in the treatment of nephroblastoma; it is used in advanced stages or in conditions where there are associated risk factors.

Conclusions: the treatment of Wilms' tumor depends on the histological classification and staging. Its treatment is multidisciplinary and includes the combination of surgery, chemotherapy and radiotherapy. The application of the existing therapeutic protocols, as long as the parameters they establish are maintained, will have successful results in spite of the different sequences in which the therapeutic modalities are used.

Keywords: Wilms Tumor; Kidney Neoplasms; Nephrectomy; Pediatric Assistants

INTRODUCCIÓN

El cáncer en la infancia a pesar de ser relativamente infrecuente, plantea un grave conflicto para el paciente y su familia. Además, constituye un reto para los profesionales encargados de su atención, la cual es compleja y costosa.⁽¹⁾

Las neoplasias que afectan el aparato genitourinario y el retroperitoneo en su conjunto representan el porcentaje más elevado de los tumores malignos sólidos en el niño. Los tumores renales sólidos son la segunda causa de masas retroperitoneales; de ellos, más del 90 % corresponden a los malignos primarios del riñón, específicamente al nefroblastoma. El resto del porcentaje lo representan el sarcoma de células claras, tumor rabdoide, carcinoma de células renales y otros menos frecuentes.⁽²⁾

El tumor de Wilms (TW), nefroblastoma o embriona renal fue citado por primera vez en la literatura en 1814, cuando Rance describió la enfermedad en un niño de 17 meses de edad que presentaba una masa tumoral bilateral. En 1878, Eberth realizó la primera descripción anatomopatológica de la neoplasia y enfatizó en la naturaleza mixta (epitelial y mesenquimatosa) del tumor. Esta neoformación debe su nominación a Max Wilms, cirujano que en 1899 realizó una revisión completa de esta entidad clínica.⁽²⁾

Los tumores renales comprenden del 6 al 8 % de las enfermedades oncológicas en menores de 15 años; el tumor de Wilms el más común. Este representa entre el 80 %⁽³⁾ y el 95 %⁽⁴⁾ de los casos y cerca del 5 %⁽⁵⁾ al 6 %⁽⁶⁾ de las variantes de cáncer en la niñez. Además, constituye el 92 % de todos los tumores renales malignos que se desarrollan durante las primeras dos décadas de vida.⁽⁵⁾ Su alta frecuencia lo coloca como el segundo tumor pediátrico más común del abdomen.⁽⁷⁾

La edad de presentación oscila entre 1 y 4 años, con una media de 3,5(8) o 3,6(6) años. El 90 % ocurren en menores de 7 años⁽⁴⁾, es raro en recién nacidos⁽²⁾ y solo un 1 % del total de esta enfermedad se presenta en la edad adulta.^(4,5) Es más frecuente en niñas^(9,10,11), pero la edad promedio de presentación es menor en los niños, entre 42,5 y 36,5 meses respectivamente.⁽¹²⁾

Más del 90 % de los TW son unilaterales, un 12 % de esos casos presentan lesiones multifocales sincrónicas y aproximadamente entre el 4 % y el 7 % son bilaterales.^(5,13,14) Hasta la fecha no se ha podido establecer una preferencia de esta entidad por uno de los riñones en particular, pues se establece en cualquiera de ellos con igual frecuencia.⁽⁴⁾

El nefroblastoma afecta a 1 de cada 10 000 nacimientos⁽¹⁵⁾ y tiene una incidencia de 7,1 por millón de niños menores de 15 años.^(6,12) En países como México se reporta una frecuencia del 4 al 6 % dentro de todas las neoplasias malignas, y en Colombia los registros del Instituto Nacional de Cancerología reportan un 9,3 %.⁽⁷⁾ Su incidencia anual en Cuba es de aproximadamente 16 a 20 casos en niños menores de 15 años de edad, para una tasa de 0,7 por 100 000 habitantes⁽²⁾ y en el año 2016 fueron diagnosticados 15 nuevos casos en pacientes menores de 20 años.⁽¹⁶⁾

A pesar de constituir una de las enfermedades oncológicas con mayores números de afectados en edades infantiles, el TW registra elevadas tasas de curación. Debido a la incertidumbre de cuándo un niño tiene predisposición a padecerla y cómo mejorar su estado de salud basado en los conocimientos más actuales, surge la necesidad de realizar la presente revisión bibliográfica con el objetivo de describir el tratamiento del tumor de Wilms.

MÉTODO

Se realizó una revisión de artículos recuperados en las bases de dato Web of Science Scopus, PubMed, ClinicalKey y SciELO en el período comprendido entre marzo y junio de 2020. Se emplearon filtros para la selección de artículos en los idiomas inglés y español, y publicados entre 2016 y 2020. Se agregaron artículos externos al marco de tiempo, debido a su importancia para la redacción de la presente.

Para la búsqueda se emplearon los términos “cirugía oncológica”, “quimioterapia” y “radioterapia”; así como sus traducciones al inglés: “cancer surgery”, “chemotherapy” y “radiotherapy. Además, se emplearon los DeCS (Descriptores de Ciencias de Salud): “Tumor de Wilms”, “Nefroblastoma”, “Neoplasias renales”, “Nefrectomía”, “Pediatria” y sus equivalentes en el idioma inglés: “Wilms tumor”, “Nephroblastoma”, “Kidney neoplasms”, “Nephrectomy”, “Pediatrics”. Se seleccionaron 26 artículos, empleándose como referencias bibliográficas en la presente investigación.

DESARROLLO

El TW es una neoplasia maligna embrionaria que se origina en el riñón, probablemente por la proliferación anormal del blastema metanéfrico, precursor del tejido renal normal definitivo. La tumoración se origina a partir de remanentes renales inmaduros compuestos por células blastematosas indiferenciadas, células epiteliales inmaduras y estroma que son estructuras presentes durante la nefrogénesis normal. Así, aproximadamente el 40 % de los TW esporádicos y el 100 % de los TW bilaterales pueden estar asociados a restos nefrogénicos que se consideran lesiones precursoras de esta neoplasia.^(17,18)

Este tipo de cáncer infanto-juvenil se encuentra relacionada con mutaciones en las regiones 11p13 (donde reside el gen WT1), 11p15.5 (WT2) y en el brazo largo de los cromosomas 1 y 16. Existen algunos síndromes asociados con la aparición del TW; entre estos se encuentran el síndrome de Beckwith-Wiedemann, Denys-Drash, Simpson-Golabi-Behmel y WARG (Wilms tumor, Aniridia, Genital abnormalities and Retardation). Otras condiciones menos reportadas suelen ser los casos familiares, donde hay antecedentes de tumores en familiares de primer o segundo grado; donde se describen dos genes en el TW familiar: FTW1 y FTW2.^(6,7,18,19)

La forma de presentación más común del nefroblastoma es una masa abdominal asintomática, por lo que es fundamental el examen físico abdominal de rutina por los médicos generales y los pediatras. Puede acompañarse de hipertensión arterial (25 %), hematuria macroscópica (18 %) y microscópica (24 %), coagulopatía (10 %), fiebre (23 %), entre otras; es poco común su manifestación con signos y síntomas de un cuadro abdominal agudo. La extensión del tumor a la vena renal y a la vena cava inferior puede causar varicocele, hepatomegalia, ascitis, e insuficiencia cardíaca congestiva.^(6,7,13,18,20)

La exploración abdominal de los pacientes con este padecimiento es muy característica, pues se palpa (en ocasiones también a la observación) una masa en flanco de consistencia dura pero no pétreo, habitualmente de bordes bien delimitados y que no suele atravesar la línea media.⁽¹⁸⁾ Uno de los riesgos importantes al diagnóstico es la rotura tumoral, la cual puede provocar una hemorragia aguda y requerir un tratamiento quirúrgico urgente. Por este motivo, la exploración debe realizarse de forma cuidadosa, evitar palpaciones repetidas y los traumatismos abdominales.⁽²⁰⁾ La forma más efectiva de eliminar un problema de salud es la prevención, pero una vez comienzan los síntomas y signos de este, un diagnóstico precoz y correcto constituye la vía óptima para superarlo con la menor cantidad de secuelas posibles.

El ultrasonido, la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) constituyen herramientas útiles para el diagnóstico. Además, permiten definir la presencia y características del tumor, delimitar la presencia, extensión y localización de los sitios de metástasis a distancia.⁽⁸⁾ La ecografía es la primera exploración a realizar y tiene como ventaja que permite explorar el riñón contralateral, la afectación vascular y la presencia de enfermedad extrarrenal. El TW se presenta como una masa grande, de límites bien definidos, con una localización principalmente intrarrenal. El tumor puede ser sólido y homogéneo, pero por lo general es heterogéneo, con áreas de hemorragia, necrosis o quistes. En el 15 %,

el tumor contiene calcificaciones. El tejido renal normal suele estar desplazado a la periferia del tumor.⁽¹⁸⁾

La TAC de abdomen permite valorar el tumor y su extensión local y regional, pero de ser posible, se debe sustituir por la RMN para evitar la irradiación abdominal. En esta última se aprecia un tumor heterogéneo, lobulado e hipointenso comparado con el riñón sano en secuencias T1 e hiper o isointenso en secuencias T2. Se observan focos de hemorragia, y tras la administración del contraste, el tumor capta con menor avidéz que el riñón adyacente. También se puede apreciar la existencia o no de extensión extrarrenal, adenopatías, trombosis de la vena cava inferior y permite detectar focos de nefroblastomatosis en el tejido sano y en el riñón contralateral. Su mayor inconveniente es que requiere sedación para poder realizarla en niños pequeños.^(18,21) Otros estudios como la TAC sin contraste y la radiografía de tórax se utilizan para valorar compromiso pulmonar, ya que este órgano es la localización más frecuente de metástasis a distancia.^(4,18)

En los centros americanos, el diagnóstico y el riesgo histológico se determinan en el momento inicial con la pieza de nefrectomía. Para los protocolos europeos, el diagnóstico se puede establecer con los estudios clínico-radiológicos y no es imprescindible el estudio histológico para iniciar el tratamiento con quimioterapia preoperatoria. No obstante, se ha demostrado la seguridad de la toma de muestras con aguja fina guiadas por imagen para obtener un diagnóstico de confirmación y evitar errores. Esto es especialmente importante para pacientes en edades poco frecuentes de TW, sobre todo adolescentes, o cuando la presentación clínica y/o radiológica es atípica.⁽¹⁸⁾

La clasificación histológica es un factor pronóstico fundamental y determina el tratamiento de los pacientes. La Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP) propone clasificaciones según riesgo y tipo histológico, donde el riesgo puede ser bajo (necrótico, quístico parcialmente diferenciado), intermedio (epitelial, estromal, mixto, regresivo y con anaplasia focal) y alto (blastemal, con anaplasia difusa, células claras y rabdoide).^(6,18)

Otra agrupación reportada en la literatura lo hace en dos grandes grupos, los de histología favorable (blastemal, estromal y epitelial con o sin anaplasia focal) y no favorable, que coinciden con los de alto riesgo de la clasificación anterior.^(7,9,11) La histología no favorable muestra malos resultados en la supervivencia y mayor mortalidad al relacionarse a mutaciones del gen P53 (gen supresor de tumores).^(11,22)

La correcta estadificación del TW es de vital importancia para asegurar un tratamiento adecuado, este determina su extensión y gravedad. En la literatura^(6,18) se reportan dos sistemas de estadiaje para el nefroblastoma, uno del grupo de estudio nacional del tumor de Wilms (NWTs) y el otro de la SIOP. Es importante tener en cuenta que ambos son respaldados por años de trabajo, investigación y de supervivencia favorable; por lo que el empleo de cualquiera dentro de los parámetros que establecen será la gran mayoría de las veces viable.

Según el NWTs, cuando el TW se limita al riñón (cápsula intacta, sin afectación vascular) y se reseca completamente se considera estadio I. En el estadio II, el tumor se reseca completamente, pero existe infiltración capsular y vascular. El III incluye residuo tumoral posquirúrgico macroscópico, ganglios linfáticos abdomino-pélvicos positivos, implantes peritoneales, extensión a la vena cava, ruptura o biopsia tumoral. En el IV existe metástasis hematogena o en ganglios linfáticos fuera de la región abdomino-pélvica y en el V hay presencia de TW bilateral al momento del diagnóstico, cada lado debe ser subestadiado.^(3,6,10,11)

Tratamiento del tumor de Wilms

Herrera-Toro y col.⁽⁷⁾ e Irtan y col.⁽⁸⁾ plantean que existen varios protocolos de tratamiento para el TW, los cuales tienen en común a la nefrectomía como pilar del manejo, pero difieren en relación al momento óptimo de la cirugía, en algunos es inicial y otros proponen quimioterapia pre-quirúrgica. Las dos variantes han sido tema de debate en diferentes estudios para definir cuál tiene mejores resultados

en cuanto a supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, no obstante, ambos resultados son comparables y satisfactorios.^(7,8)

En Cuba, durante varios años, se ha tratado a los pacientes según las normas nacionales de oncología, las cuales recomiendan la cirugía inicial excepto en estadios muy avanzados, en oposición a los protocolos europeos.⁽²⁾

La técnica quirúrgica se basa en un abordaje transversal transperitoneal, el cual permite una exposición completa del abdomen. El procedimiento estándar para TW unilateral es la nefreuretorectomía radical con muestreo ganglionar. Algunos aspectos importantes son la manipulación cuidadosa para evitar roturas renales intraoperatorias e intentar ligar el uréter lo más distal posible, y los vasos renales antes de la manipulación del tumor para evitar diseminación hematológica. Tiene significativa importancia explorar todo el abdomen, esto incluye el riñón contralateral. Realizar un muestreo ganglionar y tomar biopsia de cualquier zona sospechosa. En algunos casos, el tumor se extiende en forma de trombo tumoral a la vena renal, cava y más raramente alcanza la aurícula.^(7,18,23)

En los últimos años se ha incrementado el uso de la laparoscopia para el manejo del TW, la cual sin embargo genera controversia, pues se considera que pueden ser abordados con esta técnica quirúrgica los pacientes con tumores pequeños que no cruzan la línea media, no tienen extensión venosa, no están adheridos a órganos adyacentes y que no hayan tenido ninguna invasión o ruptura preoperatoria. El abordaje mínimamente invasivo en el TW no está ampliamente aceptado, principalmente por la posibilidad de manipulación y ruptura tumoral.^(7,23)

La quimioterapia pre-quirúrgica es recomendada por la SIOP con el objetivo de reducir significativamente la masa tumoral para simplificar la cirugía, disminuir el riesgo de ruptura tumoral, y por ende disminuir la posibilidad de recaídas abdominales y mejorar el pronóstico. A su favor se ha reportado que los pacientes que la reciben requieren menor tratamiento con radioterapia y se emplea como indicador pronóstico de respuesta inicial al tratamiento. Una desventaja al administrarla es el riesgo de subestimar el estadio tumoral, ya que produce necrosis. Sin embargo, se ha observado que no modifica la presencia de anaplasia, así que no altera la estratificación del tumor. Pacientes que han recibido quimioterapia sin estudio histológico previo tienen un riesgo descrito menor al 2 % de asociar complicaciones. En casos donde se realiza la cirugía diagnóstica, existe la ventaja de incorporar estudios histopatológicos y de biología molecular para definir el pronóstico tumoral.⁽¹⁹⁾

El TW es muy quimiosensible, y en dependencia del estadio e histología la quimioterapia puede cambiar. En los estadios I y II se recomienda vincristina y actinomicina D, en el III se utiliza además doxorubicina y ciclofosfamida, y para el estadio IV se incluye etopósido. El tiempo varía entre 18 y 24 semanas.^(11,24)

Desde 1980 se utiliza la doxorubicina, sin embargo son pocos los estudios que mencionen su verdadera utilidad en pacientes con TW y su efecto en sobrevida global o sobrevida libre de enfermedad⁽¹⁹⁾; pero recientemente, Pritchard Jones y col.⁽²⁵⁾ analizaron en un grupo de pacientes el efecto del uso o desuso de la doxorubicina. En dicho estudio se encontró que la sobrevida global no se ve afectada al comparar los pacientes que recibieron doxorubicina y los que no la recibieron. No obstante, se observaron más recaídas en los pacientes cuyo régimen quimioterapéutico era restringido de doxorubicina. Esto demostró en que no había diferencia en la sobrevida global de los niños, pero los pacientes de alto riesgo (ruptura tumoral intraoperatoria o enfermedad metastásica) deberían recibir siempre tratamiento adyuvante con vincristina, actinomicina D y doxorubicina.⁽¹⁹⁾

La radioterapia se emplea en estadios avanzados o en condiciones donde hay factores de riesgo asociados⁽¹⁹⁾, con mayor uso en pacientes que cursan los estadios III y IV. La dosis varía según la edad, zona a irradiar, estado y respuesta quimioterapéutica. Esta oscila entre 10,8 y 21 gray, y cuando se cumple en menos de 14 días se relaciona con una mejor supervivencia.^(11,26)

Entre los casos de TW que presentan afectación bilateral, con frecuencia presentan restos nefrogénicos y malformaciones o síndromes de predisposición. El gran reto para los equipos multidisciplinares consiste

en obtener la curación de estos pacientes al mantener la mayor capacidad funcional renal posible, que permita un desarrollo y crecimiento normal. Los estudios radiológicos para monitorizar la respuesta y brindar seguimiento son necesarios para lograr esta meta. El planteamiento terapéutico consiste en administrar quimioterapia preoperatoria hasta obtener la máxima respuesta. Cuando se considere el momento óptimo, se debe priorizar la cirugía conservadora (nephron sparing surgery) y posterior a ello se debe consolidar con quimioterapia ajustada.⁽¹⁸⁾

El porcentaje de recaídas en TW es bajo y suele ocurrir en pacientes con histología desfavorable, aunque un 15 % afecta a pacientes con histología favorable. Por ello es difícil establecer tratamientos estandarizados, empleándose fármacos que no se utilizaran en los esquemas de primera línea.⁽¹⁸⁾

Los pacientes que recaen tras recibir dos fármacos, pueden rescatarse con regímenes de cuatro fármacos y tratamiento local, con supervivencias del 70 % al 80 %. Por el contrario, los pacientes con histología desfavorable (anaplasia difusa y tipo blastematosos post-quimioterapia) que recibieron cuatro drogas son pacientes con mal pronóstico; y su supervivencia se sitúa alrededor del 10 %.⁽¹⁸⁾

Estos pacientes precisan seguimiento nefrológico indefinido debido a su condición de masa renal disminuida por la aparición de toxicidades de acuerdo con el tratamiento recibido y por la posibilidad de aparición de segundos tumores. El riesgo de un segundo evento tumoral es de entre un 5 % y un 7 % a los 30 años.⁽⁶⁾

Los continuos avances en el conocimiento de las bases genéticas y moleculares del TW permitirán establecer, terapias adaptadas al riesgo individualizado de cada paciente, así como identificar nuevas estrategias terapéuticas con un perfil de eficacia/toxicidad comparadas con la quimioterapia estándar.

CONCLUSIONES

El tratamiento del tumor de Wilms depende de la clasificación histológica y del estadiaje. Su tratamiento es multidisciplinario y comprende la combinación de cirugía, quimioterapia y radioterapia. El empleo de los protocolos terapéuticos existentes, mientras se mantengan los parámetros que establecen, tendrá exitosos resultados a pesar de las diferentes secuencias en que se utilizan las modalidades terapéuticas.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Todos los autores participaron en la conceptualización de la investigación, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo del presente artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Valdés Martín S, Gómez Vasallo A, Báez Martínez JM. Temas de Pediatría. 2da ed. La Habana: ECIMED, 2011; p. 362.
2. Mirabal Fariñas A, Yalcouye H, Pantoja Blanco M, Cobas Landeau C, Romero García LI. Características clinicoterapéuticas de niños y adolescentes con neoplasias renales. MEDISAN [Internet]. 2015 [citado 10/03/2020]; 19(7): 821-30. Disponible en: http://www.medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/378/html_101

3. Quero-Hernández A, Hernández Arriola J, Reyes Gómez U, Álvarez Solís RM, Vargas M, Tenorio Rodríguez H. Tumor de Wilms. Características clínicas y resultados del tratamiento. *Pediatr Mex* [Internet]. 2011 [citado 10/03/2020]; 13(3): 109-113. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/conapeme/pm-2011/pm113e.pdf>
4. Rojas Barrantes EI. Tumor de Willms. *Rev Med Costa Rica y Centroam* [Internet]. 2011 [citado 10/03/2020]; LXVIII (599): 515-518. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2011/rmc114w.pdf>
5. Vargas Solórzano Y. Tumor de Wilms. *Rev Med Costa Rica y Centroam* [Internet]. 2013 [citado 10/03/2020]; LXX (605): 55-57. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2013/rmc131k.pdf>
6. Seminara C, Planells MC, Pogonza RE, Morales M, Castro C, Sferco A, et al. Tumor de Wilms: experiencia de 15 años en un Hospital de niños, Córdoba, Argentina. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2019 [citado 10/03/2020]; 117(4): 263-270. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tumor+de+wilms%3A+experiencia+de+15+años+en+un+hospital+de+niños>
7. Herrera-Toro NH, Peña-Aguirre L, Arango-Rave ME. Tumor de Wilms: experiencia de 12 años en dos hospitales de alto nivel en Medellín, Colombia. *IATREIA* [Internet]. 2019 [citado 19/03/2020]; 32(2): 82-91. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0121-07932019000200082&script=sci_abstract&tlng=es
8. Irtan S, Ehrlich PF, Pritchard-Jones K. Wilms tumor: “State of the art” update, 2016. *Semin Pediatr Surg* [Internet]. 2016 [citado 19/03/2020]; 25(5): 250-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1055858616300415>
9. Cordero MG, Aldrink JH, O’Brien SH, Yin H, Arnold MA, Ranalli MA. Renal tumors in children younger than 12 months of age: a 65-year single institution review. *J Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2017 [citado 19/03/2020]; 39(2): 103-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Renal+tumors+in+children+younger+than+12+months+of+age%3A+a+65-year+single+institution+review>
10. Xiao-Hui T, De-Ying Z, Xing L, Tao L, Da-Wei H, Xu-Liang L, et al. Retrospective analysis to determine outcomes of patients with bilateral Wilms tumor undergoing nephron sparing surgery: 15-year tertiary single-institution experience. *Pediatr Surg Int* [Internet]. 2018 [citado 19/03/2020]; 34(4): 427-33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29368077>
11. Guerrero E, Alvarado R, Urdiales A, Orbe MJ, Navarrete O, Manterola C. Tumor de Wilms: estudio de centro único de los andes ecuatorianos. Serie de casos con seguimiento. *Int J Morphol* [Internet]. 2020 [citado 05/04/2020]; 38(1): 208-214. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0717-95022020000100208&script=sci_arttext
12. Lecca-Zavaleta JL, Salirrosas Bermudez SV. Dolor abdominal agudo secundario a la rotura de tumor de Wilms: reporte de caso. *Urol Colomb* [Internet]. 2019 [citado 19/03/2020]; 28(1): 88-91. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0038-1651511?device=mobile&innerWidth=360&offsetWidth=360>
13. Jia-Yi P, Hsing-Ju W, Su-Boon Y. Atypical presentation of Wilmstumor, an 11-year-old girl with abdominal pain and anemia: a case report. *Int J Clin Exp Med* [Internet]. 2019 [citado 19/03/2020]; 12(7): 9463-9467. Disponible en: <https://1library.net/document/qvl5on0y-case-report-atypical-presentation-wilms-abdominal-anemia-report.html>
14. Millar AJ, Cox S, Davidson A. Management of bilateral Wilms tumours. *Pediatr Surg Int* [Internet]. 2017 [citado 27/03/2020]; 33: 461-469. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/28516188>

15. Mahamdallie S, Yost S, Poyastro-Pearson E, Holt E, Zachariou A, Seal S, et al. Identification of new Wilms tumour predisposition genes: an exome sequencing study. *Lancet Child Adolesc Health* [Internet]. 2019 [citado 27/03/2020]; 3: 322-31. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352464219300185>
16. Dirección Nacional de Estadísticas. Anuario Estadístico de Salud [Internet]. La Habana: MINSAP; 2020 [citado 15/05/2020]. Disponible en: <http://www.sld.cu/anuncio/2020/05/09/publicado-el-anuario-estadistico-de-salud-2019>
17. Graverán Sánchez LA, Verdecia Cañizares C, Alonso Pérez M, Pineda Fernández D. Nefroblastoma o tumor de Wilms teratomatoso. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2017 [citado 19/03/2020]; 89(4): 1-9. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312017000400011&lng=es
18. Lloret Sales A, Gros Subias L. Tumores renales en la infancia y adolescencia. *Pediatr Integral* [Internet]. 2016 [citado 19/03/2020]; 20(7): 447 -457. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2016-09/tumores-renales-en-la-infancia-y-adolescencia/>
19. Quirós-Mata M, Gamboa-Chaves AY. Tumor de Wilms en niños de Costa Rica. *Acta Med Costarric* [Internet]. 2018 [citado 05/04/2020]; 60(1): 15-20. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022018000100015
20. Fernandez C, Geller JI, Ehrlich PF, et al. Renal Tumors. In: Pizzo PA, Pohlman DG, Adamson PC, et al, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 7th ed. Philadelphia: Wolters-Kluwer; 2016. p. 753-71.
21. Chung E, Graeber A, Conran R. Renal Tumors of Childhood: Radiologic-Pathologic Correlation. *Radiographics* [Internet]. 2016 [citado 19/03/2020]; 36(2): 499-522. Disponible en: <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/rg.2016150230>
22. Vujanić G, Gessler M, Ooms A, Collini P, Coulomb-l'Hermine A, D'Hooghe E, et al. The UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 Wilms tumour pathology and molecular biology protocol. *Nat Rev Urol* [Internet]. 2018 [citado 05/04/2020]; 15(11): 693-701. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/30310143>
23. Caldwell BT, Wilcox DT, Cost NG. Current Management for Pediatric Urologic Oncology. *Adv Pediatr* [Internet]. 2017 Aug [citado 05/04/2020]; 64(1): 191-223. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/28688589>
24. Dix DB, Seibel N, Chi YY, Khanna G, Gratias E, Anderson J, et al. Treatment of stage IV favorable histology Wilms tumor with lung metastases: a report from the children's oncology group AREN0533 Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018 [citado 05/04/2020]; 36(16): 1564-70. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6075846/>
25. Pritchard Jones K, Bergeron C, Camargo B, Heuvel-Eibrink M, Cha T, Godzinski J, et al. Omission of doxorubicin from the treatment of stage II-III intermediate-risk Wilms Tumor (SIOP WT-2001): an open label, non inferiority, randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2015 [citado 19/03/2020]; 386: 1156-64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26164096/>
26. Stokes C, Stokes W, Kalapurakal J, Paulino A, Cost N, Cost C, et al. Timing of Radiation Therapy in Pediatric Wilms Tumor: A Report From the National Cancer Database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2018 [citado 19/03/2020]; 101(2): 453-61. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/29559286>