

CAPÍTULO 16

Protocolos de Conducta en la Rutina Anestésica Pediátrica para la Cirugía Abdominal de Gran Importancia

Tânia Carla de Menezes Cortez • Anna Lúcia Calaça Rivoli
Ana Cristina Pinho Mendes Pereira

INTRODUCCIÓN Y CONTEXTUALIZACIÓN

La experiencia de nuestro servicio en anestesia para cirugías pediátricas abdominales de gran dimensión es para los tumores sólidos, cuya incidencia varía de acuerdo con el grupo etario (Cuadro 1). Generalmente, los pacientes pediátricos llegan a nuestra institución para la confirmación diagnóstica de una masa abdominal. Después del examen físico cuidadoso, realización y evaluación de exámenes preoperatorios (laboratorio, radiológicos, biopsia de médula ósea, mielograma, etc.), los pacientes son incluidos en protocolos preestablecidos que definirán la conducta terapéutica. En algunos casos, el tratamiento tendrá inicio con quimioterapia adyuvante, buscando la reducción tumoral preoperatoria. En otros se indicará la biopsia tumoral percutánea para esclarecimiento diagnóstico e inicio del tratamiento quimioterápico preoperatorio. Y, finalmente, la laparotomía exploradora para la resección tumoral, o solo para la realización de biopsia diagnóstica.

CONSULTA PREANESTÉSICA

La consulta preanestésica tiene como principal objetivo el conocimiento mutuo entre el paciente, los familiares y el anestesiólogo. Es en este momento que debemos explicar a los padres y al niño, cuando es posible, todos los procedimientos que serán realizados, con la intención de conquistar la confianza de ambos. A continuación, evaluamos la necesidad de la medicación preanestésica (Cuadro 2). Cuando optamos por su prescripción, el Midazolam 0,5-0,7 mg/kg por la vía oral es nuestra elección. En nuestro servicio, la presencia de uno de los responsables por el niño durante la inducción anestésica es rutinaria (Fig. 1).

ANTIBIOTICOTERAPIA PROFILÁCTICA O TERAPÉUTICA

CEFAZOLINA 25-30 mg/kg/dosis, repetida en intervalos de 2 horas en un total de 3 dosis. Si hubiese necesidad, repetir la misma dosis cada 6 horas.



FIGURA 1. Inducción anestésica.

Cuadro 1. Incidencia de tumores sólidos abdominales de acuerdo con el grupo etario

<1 AÑO	1-3 AÑOS	3-11 AÑOS	11-21 AÑOS
Neuroblastoma	Neuroblastoma	Neuroblastoma	Linfoma
Tumor de Wilms	Tumor de Wilms	Tumor de Wilms	Rabdomiosarcoma
Nefroma	Hepatoblastoma	Linfoma	Carcinoma
mesoblástico	Teratomas	Tumores	hepatocelular
Hepatoblastoma	Tumores germinativos	hepáticos	

Cuadro 2. Medicación preanestésica de acuerdo con el grupo etario

RN-6 meses	Indiferente
6 meses-2 años	Temor por la separación
2 años-7 años	Temor por la mutilación
>7 años	Temor por la muerte

MONITORIZACIÓN

Además de la monitorización básica de rutina y que incluye electrocardiograma (ECG), oxipletismografía, presión arterial no invasiva (PANI), capnometría, capnografía y temperatura esofágica se añade la presión arterial invasiva, SVO₂ central y estimulador de nervio periférico de acuerdo con la complejidad del procedimiento quirúrgico y/o comorbilidad del niño (Fig. 2).

HIDRATACIÓN Y REPOSICIÓN VOLÉMICA

La reposición de los tres primeros parámetros debe ser realizada con soluciones cristaloides del tipo Ringer lactato. Las pérdidas además de las previstas deben ser repuestas de acuerdo con el líquido perdido. Por ejemplo, la pérdida por sonda nasogástrica con cristaloides, las grandes ascitis con coloides y los sangrados con cristaloides, coloides o sangre, de acuerdo al grado de repercusión hemodinámica (Cuadro 3). El niño sano y normovolémico tolera hematocritos alrededor de



FIGURA 2. (A-C) Demostración de la fijación del sistema propuesto.

CAPÍTULO 26 Rbdomiosarcoma

Sima Esther Ferman • Larissa Lima Martins Uemoto • Ricardo Vianna de Carvalho

INTRODUCCIÓN

El rbdomiosarcoma es el tumor de tejidos blandos más común de la infancia y corresponde a 50% de los casos de sarcomas que ocurren en niños. Los sarcomas se originan de las células mesenquimales, que normalmente se diferencian en músculo esquelético, músculo liso, tejido graso y fibroso, hueso y cartilago. El rbdomiosarcoma (RMS) surge a partir de células mesenquimales inmaduras que se diferencian en músculo esquelético. Este tumor puede ocurrir en cualquier parte del cuerpo, incluso en sitios en que el músculo estriado no está normalmente presente.¹

Con el progreso en el manejo del rbdomiosarcoma en el último siglo, la tasa de curación estimada pasó de 25% en 1970 a 70% en 1991.^{2,4} Esto fue posible debido al desarrollo de criterios uniformes de diagnóstico y de la evaluación exacta de la extensión de la enfermedad, del control del tumor primario con técnicas quirúrgicas y radioterapéuticas modernas, de la erradicación de micrometástasis por el empleo de quimioterapia de combinación adyuvante y mejor utilización de terapia de soporte. La mejor comprensión de las características biológicas de esta enfermedad y la identificación de los grupos de pacientes en riesgo de recaída también contribuyeron a la obtención de mejores resultados.^{2,4-7}

Por ser una enfermedad rara y con heterogeneidad clínica y biológica marcada, se hace necesario la incorporación de resultados de estudios cooperativos internacionales, como el del Intergroup para Rbdomiosarcoma, iniciado en 1972 en los EUA, que propiciaron sucesivos avances en el conocimiento y en la curabilidad de esta enfermedad.^{2,6,9} De la misma forma, el Estudio del Tumor Mesenquimal Maligno, realizado por la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica – SIOP, MMT y otros grupos colaborativos en Europa garantizaron una mejoría de la supervivencia en pacientes en aquel continente.⁸

Aunque los estudios clínicos IRS y MMT tengan algunas diferencias filosóficas, especialmente en relación al método y al momento del tratamiento local, presentan muchas semejanzas en los otros aspectos de diagnóstico y en el papel del tratamiento multimodal.^{8,9} Con la mejoría de los resultados de los tratamientos, el foco actual ha sido desarrollar estrategias para reducir las secuelas agudas y crónicas del tratamiento, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

EPIDEMIOLOGÍA

El rbdomiosarcoma es la tercera neoplasia extracraneana maligna más común de la infancia, después del tumor de Wilms y el neuroblastoma. En los Estados Unidos, la incidencia anual de pacientes menores de 20 años es de 4,3 casos por millón de niños, siendo registrados 350 casos nuevos por año. El tumor es un poco más común en niños que en niñas con relación de 1.3:1.

Puede ocurrir en cualquier edad, pero su incidencia disminuye significativamente con el aumento de la edad: cerca de 1/3 de los casos ocurren en niños menores de 6 años, con un pico menor de incidencia al inicio de la adolescencia. La incidencia puede variar con el subtipo histológico de rbdomiosarcoma. En el subtipo embrionario, hay una distribución bimodal, con el segundo pico en la adolescencia, observado solo en el sexo masculino. En el RMS alveolar, la incidencia no varía de acuerdo con la edad o sexo. Niños menores de 1 año presentan una mayor incidencia de sarcoma indiferenciado, comparando a niños mayores.

ETIOLOGÍA

Como la mayoría de los casos de cáncer en la infancia, la etiología del RMS aún es desconocida. La mayoría de los casos de rbdomiosarcoma ocurre esporádicamente, sin factor de riesgo conocido o factor predisponente. En los casos de RMS embrionario, se evidenció un aumento de incidencia con alto peso al nacer y recién nacidos grandes para la edad gestacional.¹⁰

Algunos síndromes familiares han sido asociados al rbdomiosarcoma e incluyen: síndrome Li-Fraumeni (con mutaciones germinativas del gen p53), neurofibromatosis tipo I, síndrome de Costello (con mutaciones germinativas HRAS), síndrome de Beckwith-Wiedemann (más comúnmente asociada al tumor de Wilms y hepatoblastoma). Un estudio de caso control, llevado a cabo por el *Children's Oncology Group* (COG) comparando 300 casos de RMS e igual número de controles, demostró una asociación entre exposición prenatal a los rayos X y aumento del riesgo de RMS.¹¹

CUADRO CLÍNICO

El rbdomiosarcoma puede ocurrir en cualquier parte del cuerpo en que haya tejido mesenquimal. Los sitios primarios más comunes incluyen cabeza y cuello, seguido de genitourinario y extremidad.³

Región de cabeza y cuello

Cerca de 40% de los tumores surgen en la cabeza y en el cuello. Pueden ocurrir en la órbita y conjuntiva en 25%. En sitios parameningeos en 50% (cavidad nasal, senos paranasales, fosa pterigopalatina e infratemporal, nasofaringe y oído medio) y en el resto son localizados en la cabeza y en el cuello no parameningeos (cuero cabelludo, cara, mucosa bucal, orofaringe, laringe y cuello).¹²

Los pacientes con tumor en cabeza y cuello no parameningeo pueden no tener muchos síntomas clínicos, como en el caso de los pacientes con RMS de órbita que, inicialmente, pueden presentarse con exoftalmia indolora. Tumores orbitarios generalmente se presentan como masas asintomáticas, proptosis o alteración del movimiento extraocular.

Por otra parte, en el RMS parameningeo, puede haber una variedad de síntomas. Los tumores pueden ocurrir en el oído medio y presentarse como otalgia, otitis media crónica, masa polipoide en el conducto auditivo externo o sangrado por el conducto auditivo. Los tumores en la nasofaringe pueden presentarse con obstrucción de las vías aéreas, dolor local, sinusitis, epistaxis o disfagia. Los tumores en el seno paranasal pueden presentarse como sinusitis, secreción nasal unilateral, dolor local y epistaxis. Lesiones parameningeas como las que ocurren en la cavidad nasal, senos paranasales, nasofaringe y oído medio pueden extenderse hacia la fosa craneana media en 35% de los casos y resultar en parálisis de los nervios craneales, síntomas menígeos y signos de compresión del tronco cerebral (Figs. 1 y 2).

Tracto genitourinario

Los tumores primarios en vejiga y próstata pueden presentarse con retención urinaria, masa o hematuria. Los tumores en la vagina son comúnmente botrioides y, generalmente, ocurren en niños pequeños. Pueden presentarse con sangrado vaginal y proyecciones polipoideas vaginales. Los tumores originarios de la región del cuello y del útero ocurren en niñas mayores y se presentan con masa con o sin sangrado

CAPÍTULO 21

Retinoblastoma (Tumor Intraocular)

Evandro Gonçalves de Lucena Junior

GÉNESIS DEL RETINOBLASTOMA – EVENTOS CELULARES Y GENÉTICOS

El retinoblastoma es el tumor intraocular más común en la infancia. Ocurre en cerca de 1:15.000 nacidos vivos alrededor del mundo con sitios con mayor o menor incidencia de la enfermedad. Puede ser uni o bilateral, estando los casos bilaterales de la enfermedad asociados a mutaciones germinales. La forma familiar está asociada a alteraciones genéticas, siendo la delección del brazo corto del cromosoma 13 la más conocida. Los pacientes con estas alteraciones genéticas presentan cuadro de predisposición al desarrollo de múltiples tumores secundarios (según primarios), particularmente sarcomas de partes blandas y osteosarcomas. La forma familiar del retinoblastoma también está asociada a una mayor incidencia de pinealoblastoma, un tumor de origen y características similares al retinoblastoma.

La formación y desarrollo de tumores son procesos de fases múltiples que involucran alteraciones genéticas secuenciales.¹ Las células alteradas necesitan superar su dependencia de signos inductores de mitosis, escapar de la apoptosis, impedir la destrucción de los telómeros, reclutar soporte neovascular y adquirir propiedades invasivas antes de volverse células malignas.

Estudiando el patrón de herencia del retinoblastoma, Knudson propuso el modelo *two-hit* (doble evento) que explicaría como un gen supresor de tumores mutante, heredado como rasgo dominante, sufriría inactivación del segundo alelo en un tejido somático susceptible como la retina en proceso de maduración.² El modelo de Knudson fue confirmado a partir del secuenciamiento y de la clonación del gen RB1 a partir de células de retinoblastoma, en 1986, por Weinberg y Dryja.³ Las mutaciones del gen RB1 fueron posteriormente encontradas en diversos otros tumores no relacionados con el retinoblastoma, como el cáncer de pulmón y el cáncer de mama, indicando que el gen RB1 tiene amplia importancia como vía de supresión tumoral.^{4,5}

El primer modelo animal de retinoblastoma espontáneo fue una línea de ratones transgénicos en que el oncogén T del virus SV40 era expresado en células de la retina.⁶ Varios grupos generaron animales con una copia del gen RB1 no funcional, simulando, de esta manera, la condición del paciente portador de retinoblastoma hereditario.⁷ Estos ratones desarrollaron tumores de la línea media, especialmente, hipófisis. La pérdida del gen RB1 en ratones (pero no en humanos) es compensada por la amplificación de la p107, explicando la aparente contradicción entre el desarrollo de retinoblastoma en humanos y ratones. Se desarrolló entonces, a partir de estas observaciones, el primer modelo de retinoblastoma en ratones por el *knockout* del gen RB1.⁸

Existen al menos cuatro posibles tipos celulares que originarían el retinoblastoma: 1) célula madre retiniana, las cuales no fueron confirmadas por estudios más recientes, 2) neurona o célula glial diferenciada, que difícilmente darían origen a un tumor primitivo, ya que la susceptibilidad al retinoblastoma está generalmente limitada a una pequeña ventana de tiempo en el desarrollo embrionario e inicio de la vida postnatal, antes de la salida del ciclo celular y diferenciación celular terminal en la retina en desarrollo, 3) célula retiniana progenitora. Recientes estudios genéticos en ratones demostraron que la inactivación condicional de RB1 y p107 en células retinianas progenitoras en replicación resultó en retinoblastomas y estudios con vectores adenovirales demostraron la presencia de marcadores de superficie en células en replicación progenitora, 4) células retinianas postmitóticas. El análisis de marcadores de diferenciación, donde la superficie de las células tumorales estudiadas debe expresar los mismos marcadores de diferenciación de las células de origen, sugiere, junto al estudio de la

organización apical-basal y posicionamiento de las células en replicación, que las células retinianas postmitóticas son serias candidatas a la célula de origen del retinoblastoma.^{6,9}

En cuanto al evento genético inicial en la génesis del retinoblastoma – la inactivación de ambos alelos del gen RB1 – está bien caracterizado, el conocimiento de los eventos posteriores que contribuyen en la formación del tumor aún no está completamente establecido.

Recientes investigaciones revelan que la amplificación de los genes MDMX y MDM2 suprime la vía del p53 en retinoblastoma humano y que este tumor no tiene origen en células intrínsecamente resistentes como se creía anteriormente. El análisis del retinoblastoma humano revela que estos cambios genéticos suprimen la respuesta oncogénica del p53, permitiendo que los retinoblastos deficientes en RB1 puedan expandir sus clones celulares.^{9,10}

Implicaciones clínicas

Con la indicación del blanco para la quimioterapia, investigadores pudieron activar específicamente la muerte de células inducidas por el p53 en células de retinoblastoma con una molécula inhibidora de la interacción MDMX-p53 y MDM2-p53, llamada nutlin-3a.¹¹ De esta forma, fue posible inducir la muerte de células de retinoblastoma que presentaban amplificación de MDMX a través de la combinación de nutlin-3a con inhibidor de topomerasa (topotecano) que induce daño al ADN por la p53.¹¹ Además de eso, la administración subconjuntival de topotecano-nutlin3a lleva a la concentración intraocular elevada que bloquea la interacción MDM2/MDMX-p53, resultando en la muerte de células de retinoblastoma, lo que disminuiría la necesidad de quimioterapia de amplio espectro y la toxicidad elevada inducida por ella.¹²

ASPECTOS CLÍNICOS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Clinicamente, el retinoblastoma se presenta como una pequeña lesión transparente de la retina sensorial que comúnmente pasa desapercibida en el examen oftalmoscópico, en sus fases más iniciales. En la medida que el tumor crece, se vuelve blanco opaco, de coloración lechosa y desarrolla un complejo sistema neurovascular de aporte y drenaje sanguíneos a partir de una arteria nutricia retiniana. En esta fase, un desprendimiento seroso de la retina puede ocurrir y es dependiente de este sistema neurovascular y de la actividad metabólica del tumor. Una forma exofítica, donde su crecimiento ocurre en dirección al espacio sub-retiniano (externo), lleva a un componente mecánico del desprendimiento de retina u otra forma endofítica de crecimiento de la lesión en dirección a la cavidad vítrea. El crecimiento endofítico está más asociado a la siembra de células malignas en la cavidad vítrea (semillas), de tratamiento difícil. Una forma difusa inflamatoria, donde no hay formación de tumoración sólida elevada, aún más rara, simula inflamación intraocular y puede dificultar y atrasar el diagnóstico.

El retinoblastoma es frecuentemente diagnosticado hasta los 3 años de edad, pero puede ser de presentación congénita, más frecuentemente en las lesiones germinativas, afectando pacientes muy jóvenes (pocas semanas de nacimiento) o tardías en los casos unilaterales. Los casos más avanzados presentan glaucoma neovascular, celulitis orbitaria (pseudocelulitis) o incluso invasión local orbitaria y metastásica.

Múltiples condiciones pueden simular retinoblastoma, causando la formación de una masa clara, lechosa, intraocular u opacidad de medios asociados a leucocoria. En estas incluyen la enfermedad