



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRIA

**"DETERMINACION DE HORMONAS TIROIDEAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE RECIENTE DIAGNÓSTICO EN EL
HOSPITAL GENERAL CMN LA RAZA"**

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA

PRESENTA
GUADALUPE MASTACHE GÓMEZ
RESIDENTE DEL 3ER AÑO DE PEDIATRIA

ASESOR DE TESIS
DR. RUY XAVIER PÉREZ CASILLAS
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA DE LA UMAE
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA

No. De Registro: R-2016-3502-17

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL, FEBRERO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INVESTIGADORES

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

NOMBRE: DR RUY XAVIER PEREZ CASILLAS
MATRICULA: 8184313
ADSCRIPCION: UMAE HOSPITAL GENERAL G. G. G. CMN LA RAZA
CARGO INSTITUCIONAL: MEDICO DE BASE.
SERVICIO: HEMATOLOGIA PEDIATRICA
DOMICILIO: AVENIDA VALLEJO Y AVENIDA JACARANDAS S/N
COLONIA LA RAZA DELEGACION AZCAPOTZALCO,
MEXICO, DISTRITO FEDERAL.
CORREO: ruyperez@live.com.mx
TELEFONO: 01 55 5782 1088

INVESTIGADOR ASOCIADO:

NOMBRE: GUADALUPE MASTACHE GÓMEZ
MATRICULA: 98314849
ADSCRIPCION: UMAE HOSPITAL GENERAL G. G. G. CMN LA RAZA
CARGO INSTITUCIONAL: RESIDENTE 3er AÑO DE LA ESPECIALIDAD
DE PEDIATRIA.
SERVICIO: SERVICIOS DE PEDIATRÍA.
CORREO: gmg885@hotmail.com
TELEFONO: 74 42 39 88 16

SERVICIOS PARTICIPANTES:

HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
UMAE HG. HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA CENTRO
MEDICO NACIONAL LA RAZA.

**DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACION EN SALUD**

**DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO
DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN**

**DRA. SILVIA GRACIELA MOYSEN RAMIREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA**

**DR. RUY XAVIER PEREZ CASILLAS
ASESOR DE TESIS**

**DRA. GUADALUPE MASTACHE GÓMEZ
RESIDENTE DE PEDIATRIA**



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502 con número de registro 13 CI 09 002 252 ante COFEPRIS

HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA 19/02/2016

DR. RUY XAVIER PEREZ CASILLAS

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

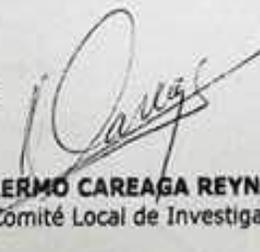
Determinación de Hormonas Tiroideas en Pacientes Pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda de Reciente Diagnóstico en el Hospital General CMN La Raza

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro

R-2016-3502-17

ATENTAMENTE


DR.(A). GUILLERMO CAREAGA REYNA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

Agradezco infinitamente a Dios por darme el mejor de todos los regalos: la oportunidad de vivir y crecer rodeada de amor.

A mi madre Antonia por ser un apoyo incondicional en mi vida, por acompañarme en cada viaje y en esas largas noches de estudio, por creer en mí y en mis expectativas.

A mi padre Alejandro, donde quiera que se encuentre, por todo el amor que me brindo, y por enseñarme que nada en esta vida es imposible.

A mi abuelita Teresa por sus cuidados y amor incondicional.

A mis hermanas Gaby, Paloma, Alejandra y Teralda por enseñarme que detrás de cada tormenta siempre habrá un sol.

A mis sobrinos Melissa y David, por hacer más felices mis días al regalarme sus sonrisas.

A mis amigos por ser esa parte fundamental en mi vida que me recuerda, que no todo es estudio y trabajo.

A todos mis maestros que con su sabiduría han guiado cada uno de mis pasos.

A todos y cada uno de los niños que he conocido a través de esta noble profesión, por demostrarme que el corazón más pequeño puede ser el más grande.

CONTENIDO

1. RESUMEN	6
2. MARCO TEÓRICO.....	8
2.1. Manifestaciones	8
2.2. Manifestaciones en órganos santuarios.....	9
2.3. Afectación en glándula tiroides	10
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
4. JUSTIFICACIÓN	12
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	12
6. OBJETIVOS	12
6.1. Objetivo general.....	12
6.2. Objetivos específicos	12
7. MATERIAL Y MÉTODOS	13
7.1. TIPO DE ESTUDIO.....	13
7.1.1. Diseño del estudio	13
7.1.2. Límite de espacio	13
7.1.3. Universo de trabajo	13
7.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN	14
7.2.1. Criterios de inclusión	14
7.2.2. Criterios de Exclusión.....	14
7.3. TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	14
7.4. MÉTODOS.....	14
7.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	15
7.6. VARIABLES	16
7.7. RECURSOS.....	18
7.7.1. Recursos humanos.....	18
7.7.2. Recursos materiales	18
7.7.3. Recursos económicos	18
7.8. FACTIBILIDAD.....	19
7.9. DIFUSIÓN DE RESULTADOS.....	20
7.10. CONSIDERACIONES ÉTICAS	21
8. RESULTADOS	22
9. DISCUSIÓN	25
10. CONCLUSIONES.....	27
11. ABREVIATURAS.....	28
12. BIBLIOGRAFÍA	29
13. ANEXOS	31

1. RESUMEN

AUTOR: MASTACHE GÓMEZ GUADALUPE

TÍTULO: “DETERMINACION DE HORMONAS TIROIDEAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE RECIENTE DIAGNÓSTICO EN EL HOSPITAL GENERAL CMN LA RAZA”

ASESOR: DR. RUY XAVIER PEREZ CASILLAS

INTRODUCCIÓN: El 40% del cáncer en los niños son leucemias agudas y de éstas cerca del 80% son linfoblásticas. El sistema nervioso central, cámara anterior y testículos son órganos que en condiciones normales no tienen contacto con la sangre, y por ello cuando entran en contacto pueden desarrollar autoinmunidad (iridociclitis o uveítis autoinmune en cámara anterior, similar comportamiento se presenta en testículos y en la glándula tiroides). La afectación en estos tres órganos (sistema nervioso central, oftalmológica y testículos) son un signo de mal pronóstico para las leucemias. Hasta el momento no se ha documentado la afectación inicial de la glándula tiroides, tomando en cuanto que al igual que los otros tejidos, ésta glándula está muy vascularizada.

JUSTIFICACIÓN: Se han realizado diversos estudios enfocados en determinar las alteraciones producidas por la quimioterapia en la glándula tiroides, sin embargo no se han encontrado estudios en los cuales se determine la función y si existen alteraciones en dicho órgano al momento del diagnóstico, por lo cual consideramos pertinente realizar pruebas de función tiroidea en nuestros pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de reciente diagnóstico, para identificar si existen cambios o no en dicha glándula, conocer si participa como órgano santuario y de esta manera dar un seguimiento a futuro a estos pacientes, posterior a haber concluido su tratamiento quimioterapéutico y/o radioterapia, ya que la afectación en dicho órgano a largo plazo si está documentada.

OBJETIVOS: Generales: Determinar las hormonas tiroideas en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de reciente diagnóstico en el Hospital General CMN La Raza. Específicos: Determinar si por el tipo de riesgo los valores de hormonas tiroideas se encuentran alterados. Conocer las características epidemiológicas de nuestros pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio observacional, prospectivo, transversal y descriptivo en el servicio de hematología pediátrica del Hospital General CMN La Raza, donde se determinó el nivel sérico de hormonas tiroideas en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de reciente diagnóstico, además de recolectarse sus datos mediante la revisión de cada expediente, durante el periodo del 01 de septiembre del 2015 al 31 de enero del 2016. Los datos fueron concentrados en una hoja de cálculo de Excel® 2013, en la que se calcularon medidas de tendencia central.

RESULTADOS: Se realizó determinación de pruebas de funcionamiento tiroideo a 29 pacientes pediátricos con reciente diagnóstico de LLA en el Hospital General CMN La Raza. No se reportó en ninguno de los pacientes alteraciones en las pruebas de funcionamiento tiroideo, en cuanto a las características epidemiológicas se encontró lo siguiente: De los 29 pacientes registrados el 69% fueron del sexo masculino y 31%

femenino. La edad mínima registrada fue de 10 meses y la máxima de 15 años 4 meses, con una edad promedio de 6.35 años, con una mediana de 3.70 . Por grupo etario la edad preescolar fue la que predominó con un 37.93%, seguida de los adolescentes con un 27.58%, y en igual porcentaje del 17.24% para lactantes y preescolares. En cuanto al riesgo el 55.17% se catalogó como habitual y el 44.82% de alto riesgo, sólo el 6.89% tuvo afectación a órganos santuarios, el inmunofenotipo T se reportó en el 6.89% de los casos.

CONCLUSIONES: Los niveles de hormonas tiroideas en pacientes con reciente diagnóstico de LLA se encuentran en rangos de normalidad respecto a los valores por edad de la población pediátrica sana. No se encontraron alteraciones en los niveles de hormonas tiroideas en los pacientes de riesgo habitual y de riesgo alto, sin embargo el tamaño de la muestra es un factor determinante, por lo que se puede continuar el estudio en los pacientes con reciente diagnóstico de LLA, y dar seguimiento a largo plazo al concluir el tratamiento por la evidencia que existe de daño en éste órgano asociado a la quimioterapia y/o radioterapia. En cuanto a las características epidemiológicas de nuestra población podemos ver que son similares a lo reportado en la literatura nacional e internacional.

2. MARCO TEORICO

Las leucemias agudas se caracterizan por la proliferación descontrolada de células inmaduras que desplazan la hematopoyesis normal.¹ La leucemia linfoblástica aguda es el cáncer más frecuente en niños, representando el 40% de los casos y de éstas cerca del 80% son linfoblásticas en pediatría.² De forma general se encuentran dentro de las principales causas de morbilidad y mortalidad relacionadas con el cáncer (5.8 del total de defunciones en 2002).³ En México, el Registro Epidemiológico de Neoplasias Malignas informa por cada 100 000 habitantes de la población general una incidencia anual de leucemias agudas de 2; de leucemia linfocítica aguda de 1.3 y de leucemia mieloide aguda de 0.7.⁴

En las últimas décadas, la LLA se ha transformado: de ser un padecimiento mortal a lograrse una supervivencia de 80% o más. Se ha considerado que estos avances en la supervivencia se deben, en gran medida, a que el tratamiento que se otorga se basa tanto en las características propias de los pacientes al momento del diagnóstico, como en el tipo de las células leucémicas, es decir, su inmunofenotipo y la presencia de mutaciones genéticas.⁵

2.1. MANIFESTACIONES

Síntomas constitucionales: astenia, debilidad, pérdida de peso, sudoración nocturna.

Síntomas por infiltración de la médula ósea: por desplazamiento de la serie roja produce anemia, de la serie blanca infecciones (fiebre), de la serie plaquetaria; diátesis hemorrágica (púrpura, epistaxis, gingivorragias etc.).

Síntomas por infiltración de algún órgano o tejido: la hepatomegalia, hipertrofia gingival, infiltración de la piel y menos frecuente SNC suele darse en el 5% de las linfoblásticas y en el 1% de las mieloblásticas. En las linfoblásticas puede aparecer dolor óseo espontáneo o a la presión, por infiltración subperiostica, así como adenopatías y esplenomegalia en el 70-80% de los casos. Con mayor frecuencia la infiltración de piel y mediastino se produce en las variedades T.

Otros síntomas. Coagulopatía intravascular diseminada agravando así la tendencia hemorrágica por la trombopenia.

2.2. MANIFESTACIONES EN ÓRGANOS SANTUARIOS

El sistema nervioso central, cámara anterior y testículos son órganos que en condiciones normales no tienen contacto con la sangre, y por ello cuando entran en contacto pueden desarrollar autoinmunidad (iridociclitis o uveítis autoinmune en cámara anterior, similar comportamiento se presenta en testículos y en la glándula tiroides). La afectación en estos tres órganos (sistema nervioso central, oftalmológica y testículos) son un signo de mal pronóstico para las leucemias.

La meningosis leucémica afecta a todo el neuroeje, de ahí deriva que las manifestaciones clínicas sean pleomórficas y afecten a la médula espinal y sus raíces, los pares craneales y el encéfalo. La afectación de este último se traduce con frecuencia con cefaleas, alteraciones del estado mental incluyendo confusión, demencia e incluso convulsiones y hemiparesia. La afectación a pares craneales puede dar origen a diplopía (una de las manifestaciones más frecuentes), alteraciones sensitivo-motoras del trigémino y de los pares III y IV. La afectación de los cordones medulares o de las raíces se manifiesta con debilidad, alteraciones sensitivas en un dermatoma.⁶

Las afectaciones oculares que se presentan son infiltración leucémica de la órbita, retina, córnea, nervio óptico o conjuntiva.⁷ En el segmento anterior se puede presentar heterocromía del iris, cambios en su arquitectura, infiltrados francos del iris, hipemas espontáneos, células leucémicas en cámara anterior e hipopión, así como precipitados retroqueráticos, glaucoma por cierre de la pared trabecular por sinequias posteriores, seclusión pupilar o bloqueo pupilar; la paracentesis de cámara anterior con citología da el diagnóstico. En pacientes con recaídas, en el segmento anterior se puede encontrar iritis o hipopión; si sólo se presentan cambios en el iris se necesitará la realización de biopsia de iris para confirmar la infiltración leucémica. Se ha reportado desprendimiento de retina bilateral asociada a la infiltración coroidea por células leucémicas. Además, la

coroides es la estructura más frecuentemente afectada. La leucemia linfoblástica puede infiltrar vítreo y debe identificarse por aspiración vítrea y examen citológico.⁸

La infiltración leucémica testicular es común en niños, se presenta hasta en 8% de aquellos con extensión extramedular. Existen reportes de 1.7 a 13% de recaídas testiculares después de una remisión completa; hay compromiso bilateral en 50% de ellos, asociado con decoloración escrotal e infiltración principalmente intersticial, con destrucción de los túbulos en casos avanzados, en cuyo caso, deben recibir radioterapia externa y reinstauración de quimioterapia adjunta.⁹

2.3. AFECTACIÓN EN GLÁNDULA TIROIDES

La glándula tiroides es un órgano ricamente vascularizado, por el que pasan hasta 5 litros de sangre por hora. La sangre arterial llega a la glándula a través de las arterias tiroideas superiores que son ramificaciones de las carótidas externas y a través de las arterias tiroideas inferiores, ramificaciones de las subclavias. Las venas forman alrededor de la glándula un rico plexo: el plexo tiroideo, que drena en la yugular interna.¹⁰

La glándula tiroides se encuentra dividida en lobulillos de diversos tamaños, separados por tejido conjuntivo. Cada uno de estos lobulillos o acinos está formado por una única capa de epitelio tiroideo especializado (epitelio folicular) que reposa sobre la membrana basal, encerrando un material proteínico amorfo, llamado coloide, rico en tiroglobulina. El coloide y el epitelio folicular constituyen los folículos. El coloide es el lugar de reserva de las hormonas tiroideas que son sintetizadas por las células epiteliales en forma de tiroglobulinas. Cuando el organismo, a través de la hormona tirotrófica hipofisiaria (THS) requiere la liberación de hormonas tiroideas, las células extraen del coloide la tiroglobulina que es dirigida al torrente sanguíneo.¹¹

La afectación extramedular con daño en la glándula tiroides es raro según reporte de casos.¹² Se han realizado diversos estudios enfocados a determinar alteraciones en la glándula tiroides al término del tratamiento con quimioterapia, encontrándose posterior a 4,3 +/- 3,2 años de suspensión de la quimioterapia anticuerpos anti-tiroglobulina y anti-

tiroperoxidasa negativos, solo incremento leve de TSH, T4 libre dentro de parámetros normales. Algunos pacientes presentan hipertirotropinemia, sin anticuerpos anti-tiroideos,¹³ en otras publicaciones con seguimientos más prolongados de 1.3 -13 años posterior a la quimioterapia y radioterapia se ha encontrado un pico bajo de TSH después de la estimulación con hormona liberadora de tirotropina-(TRH), TSH basal en niveles bajos. La frecuencia de hipofunción tiroidea (baja respuesta del pico de la TSH a la TRH) se asocia más al manejo conjunto de quimioterapia con radioterapia, ¹⁴ concluyéndose que la glándula tiroides es más propensa a ser dañada por la quimioterapia a una edad más joven e incrementándose su riesgo cuando se agrega al manejo radiación.

Basado en estudios de serie de casos, la mayoría de los trastornos funcionales de la glándula tiroides se produce fuera de la terapia de seguimiento,¹⁴ sin embargo, se ha reportado un caso de hipotiroidismo primario por infiltración leucémica de la glándula tiroides.¹⁵ y en otros dos estudios se documenta como primera manifestación de infiltración leucémica un nódulo tiroideo.¹⁶ No se han documentado estudios sobre hormonas tiroideas en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de reciente diagnóstico.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Basado en estudios de serie de casos, la mayoría de los trastornos funcionales de la glándula tiroides se produce fuera de la terapia de seguimiento, encontrándose en la literatura pocos casos con trastornos en la glándula tiroides al inicio de la enfermedad. Hasta el momento no se han documentado estudios sobre niveles de hormonas tiroideas en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de reciente diagnóstico, lo cual nos podría ayudar a determinar si por el tipo de riesgo se ven alterados los valores de hormonas tiroideas, además de contar con un estudio basal, para dar un seguimiento a largo plazo posterior a haber concluido el tratamiento, con base al daño que se produce en esta glándula con la quimioterapia y/o radioterapia.

4. JUSTIFICACIÓN

Tomando en cuenta que la leucemia linfoblástica aguda es el cáncer más frecuente en la edad pediátrica y conociendo además con base a diversos estudios la afectación de éste órgano con la quimioterapia y/o radioterapia, hemos considerado pertinente realizar pruebas de función tiroidea en nuestros pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de reciente diagnóstico, para identificar si existen cambios o no en dicha glándula, conocer si participa como órgano santuario y de esta manera dar un seguimiento a largo plazo posterior a haber concluido su tratamiento quimioterapéutico y/o radioterapia.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los niveles de hormonas tiroideas en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de reciente diagnóstico?

6. OBJETIVOS

6.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar los niveles séricos de hormonas tiroideas en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de reciente diagnóstico en el Hospital General CMN La Raza

6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar si por el tipo de riesgo, se ven alterados los valores de hormonas tiroideas
2. Identificar en pacientes pediátricos con reciente diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el Hospital General CMN La Raza:
 - a) Edad al diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda
 - b) Sexo
 - c) Tipo de riesgo de la enfermedad

- d) Si presenta o no afectación a órganos santuarios al momento del diagnóstico

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 TIPO DE ESTUDIO

7.1.1. Diseño del Estudio

Observacional, prospectivo, transversal y descriptivo.

7.1.2. Límite de Espacio

- a) Servicio de Hematología Pediátrica en el Hospital General CMN “La Raza”, IMSS.

7.1.3. Universo de Trabajo

Pacientes pediátricos, de ambos géneros, de 0 a 16 años de edad, con diagnóstico reciente de leucemia linfoblástica, derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social que se encuentren en el servicio de hematología pediátrica del Hospital General CMN “La Raza”, IMSS.

7. 2 CRITERIOS DE SELECCIÓN

7.2.1. Criterios de Inclusión

- Pacientes entre 0 y 16 años con diagnóstico reciente de leucemia linfoblástica aguda.
- Pacientes que sean derechohabientes del IMSS.

7.2.2. Criterios de Exclusión

- Pacientes con reciente diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en quien no se haga determinación de hormonas tiroideas.
- Pacientes con leucemia linfoblástica aguda que no cuenten con expediente clínico completo.

7.3. TAMAÑO DE MUESTRA

Se determinó por el número de pacientes con reciente diagnóstico de LLA que cumplían los criterios de inclusión e ingresaron al servicio de Hematología pediátrica del Hospital General CMN La Raza durante el período del 01 de septiembre del 2015 al 31 de enero del 2016.

7.4. MÉTODOS:

- I. Se buscó a los pacientes de 0 a 16 años de edad, con reciente diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el Hospital General CMN La Raza. Instituto Mexicano del Seguro Social. México D.F.
- II. Se tomaron pruebas de función tiroidea a los pacientes captados, entre los meses de septiembre del 2015- enero del 2016
- III. Se llenó la hoja de captura de datos de cada paciente mediante la revisión de su expediente y los hallazgos de la determinación de hormonas tiroideas
- IV. Se analizaron los resultados.
- V. Se hicieron gráficas y tablas en base a los resultados.
- VI. Se desarrollaron las conclusiones en base dichos resultados.
- VII. Se imprimió el trabajo completo y se presentó como tesis para obtener el título de

Pediatría.

7.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La estadística descriptiva se realizó mediante medidas de tendencia central.

Se utilizó la hoja de cálculo del programa Excel® 2013 para concentración de la información y procesamiento de la misma, presentándola en gráficas y tablas.

7.6. VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
Edad al diagnóstico	Periodo de tiempo de vida de una persona (meses-años), hasta que se hace el diagnóstico.	Lo referido en expediente clínico	Cuantitativa	Discreta	Años
Sexo	Diferencia física y constitutiva de hombre ó mujer	Lo referido en el expediente clínico	Cualitativa	Nominal	1. Masculino 2. Femenino
T3	Triyodotironina, hormona cuya función es estimular el metabolismo de los hidratos de carbono y grasas, activando el consumo de oxígeno, así como la degradación de proteínas dentro de las células. Es cuatro veces más potente que T4 ya que esta se une con mayor afinidad a los receptores. Constituye el 20% de las hormonas tiroideas.	Toma de muestra sanguínea, lo referido en el reporte de laboratorio.	Cuantitativa	Continua	ng/100ml
T4	Tiroxina o también llamada tetrayodotironina es el principal tipo de hormona tiroidea, secretada por las células foliculares de la glándula tiroides. Constituye el 80% de las hormonas tiroideas y es la prohormona y reserva de T3.	Toma de muestra sanguínea, lo referido en el reporte de laboratorio.	Cuantitativa	Continua	µg/100ml
TSH:	Hormona estimulante de la tiroides u hormona tirotrópica, se trata de una glicoproteína secretada por el lóbulo anterior de la hipófisis que regula la secreción de tiroxina y triyodotironina.	Toma de muestra sanguínea, lo referido en el reporte de laboratorio.	Cuantitativa	Continua	µU/ml
T3 Libre:	Fracción hormonal realmente activa, no ligada a tiroglobulina.	Toma de muestra sanguínea, lo referido en el reporte de laboratorio.	Cuantitativa	Continua	pg/ml
T4 libre:	Cantidad exacta de hormona T4 disponible para actuar a nivel periférico, dentro de las células.	Toma de muestra sanguínea, lo referido en el reporte de laboratorio.	Cuantitativa	Continua	pg/ml
Leucemia aguda linfoblástica:	También llamada leucemia linfocítica aguda (LLA), es una enfermedad que se caracteriza por proliferación desordenada de células inmaduras de la línea linfoide que surgen de la célula madre en la médula ósea.	Lo referido en el expediente clínico	Cualitativa	Nominal	SI-NO
Reciente diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda	Pacientes los cuales acaban de ser diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda en base a	Lo referido en el expediente clínico	Cualitativa	Nominal	SI-NO

	cuadro clínico y aspirado de médula ósea.				
Riesgo	<p>Clasificación pronóstica de la enfermedad en base a características clínicas y de laboratorio.</p> <p>Alto: (12-15% de los casos) incluye Edad mayor o igual a 9.10 años Cuenta de leucocitos al diagnóstico de 25 000/ µl CNS-2 (<5WBC/ µl de LCR con blastos) o CNS-3 Si la punción lumbar es traumática con 10 RBC/ µl de LCR o con más de 100 eritrocitos en el frotis y se observan blastos Afectación de nervios craneales Inmunofenotipo T Ensanchamiento mediastinal Infiltración testicular Hiperdiploidia < 50 cromosomas Índice de DNA <1.6 Traslocación 1:19 o gen E2APBX1 Traslocación 4:11 o gen de fusión MLL o traslocación t</p> <p>Habitual o estándar: (25-30% de los casos) incluye Edad >1 año y < 9.9 años Cuenta de leucocitos al diagnóstico <25 000/ µl Punción lumbar en el día 0 con LCR en CNS-1 Si la punción lumbar es traumática con 10 RBC/ µl de LCR o con más de 100 eritrocitos en el frotis y no se observan blastos Ausencia de afectación a nervios craneales Inmunofenotipo B Ausencia de inmunofenotipo T Ausencia de ensanchamiento mediastinal Ausencia de infiltración testicular Hiperdiploidia > 50 cromosomas Índice de DNA >1.6 Traslocación 12:21 o gen de fusión TEL/AML1 Buena respuesta a la ventana de prednisona Médula ósea del día 14 < 5% de blastos Médula ósea del día 28 con criterios de remisión completa</p>	Lo referido en el expediente Clínico	Cualitativa	Ordinal	Alto Habitual o estándar

7.7. RECURSOS

7.7.1. Recursos humanos

Dra. Guadalupe Mastache Gómez. Médico residente de tercer año de Pediatría. Elaboró protocolo, revisó los expedientes y capturó los datos en la hoja de recolección, analizó resultados, realizó discusión y conclusiones.

Dr. Ruy Xavier Pérez Casillas. Hematólogo pediatra. Médico de base del servicio de Hematología Pediátrica. Diseñó protocolo, analizó resultados, realizó discusión y conclusiones.

Químico. José Antonio Vega García. Químico-Farmacobiólogo. Químico de base del servicio de laboratorio departamento de inmunología del Hospital General CMN La Raza. Participó en el análisis de muestras para determinar las hormonas tiroideas.

7.7.2. Recursos físicos:

Archivos clínicos de hematología pediátrica del Hospital General CMN La Raza.
Laboratorio del Hospital General CMN La Raza.

7.7.3. Recursos económicos:

El material de papelería (hojas blancas, bolígrafo, lápiz, carpeta de arillos) fue proporcionado por el investigador.

Las computadoras son propiedad de los médicos que realizan el protocolo.

7.8. FACTIBILIDAD

El estudio fue factible porque nuestro hospital es un centro de alta especialidad donde se cuenta con el servicio de hematología pediátrica donde se realizan constantemente diagnósticos de leucemia linfoblástica aguda, además de que a nuestros pacientes se les toman dos veces por semana exámenes de laboratorio como parte de su seguimiento, lo cual no implica toma de nuevas muestras.

El procesamiento de las muestras obtenidas fue factible debido a que nuestro hospital cuenta con el departamento de inmunología, área del servicio de laboratorio donde se realizan éstas pruebas.

7.9. DIFUSIÓN DE RESULTADOS

- a) El proyecto se presentó como tesis de postgrado para obtener el diploma de especialista en Pediatría.

- b) Se presentará en congresos y eventos de investigación relacionados con las especialidades relacionadas.

7.10. CONSIDERACIONES ETICAS

Se trata de un estudio observacional, prospectivo y transversal en el servicio de hematología pediátrica del Hospital General CMN La Raza, el cual no afecta el manejo, pronóstico y diagnóstico del paciente, se apeg a las normas nacionales e internacionales de investigación.

El proyecto se sometió a revisión y fue aprobado por el comité local de investigación en salud, con el número de registro R-2016-3502-17

8. RESULTADOS

Se realizó un estudio observacional, prospectivo y en el servicio de Hematología pediátrica del CMN La Raza, en pacientes con reciente diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.

Se hizo determinación de pruebas de funcionamiento tiroideo a 29 pacientes con reciente diagnóstico de LLA, los cuales cumplieron con los criterios de inclusión establecidos.

De los 29 pacientes, se reportó mayor incidencia en el género masculino con un total de 20 pacientes (69%) y en el femenino se registraron 9 casos (31%),

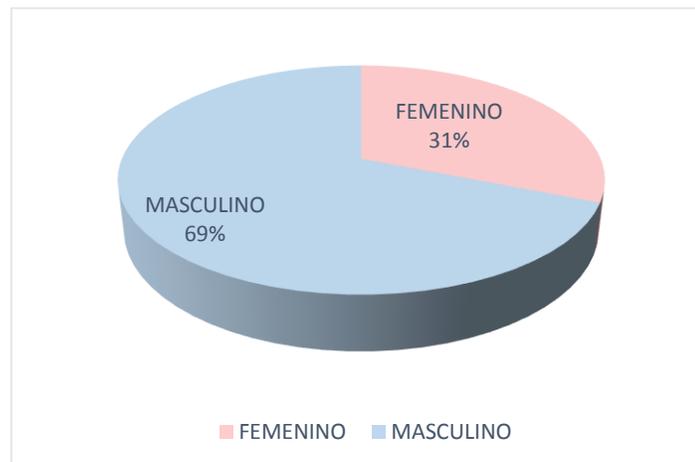
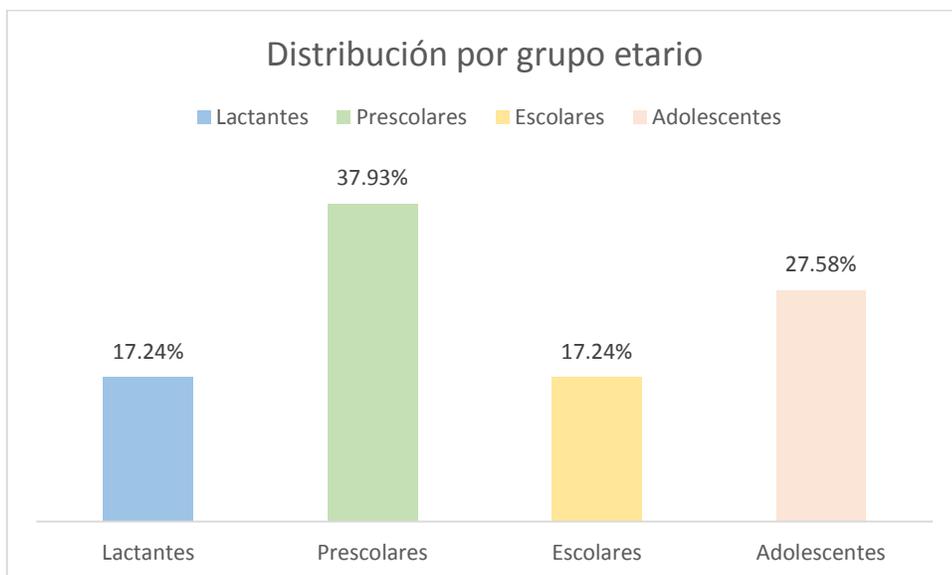


Gráfico 1. Pacientes incluidos en el estudio por género.

Se encontró en nuestro estudio una edad mínima de 10 meses y máxima de 15 años 4 meses, con un promedio de 6.35 años, y una mediana de 3.70; siendo éstas edades correspondientes al género masculino, en el género femenino se reportó una edad mínima de 1 año 7 meses y máxima de 12 años 8 meses, con un promedio de 4.8 años. Por grupo etario se muestra en los lactantes 5 pacientes (17.24%), preescolares 11 pacientes (37.93%), escolares 5 pacientes (17.24%) y adolescentes 8 pacientes (27.98%).



Gráfica 2. Distribución por grupo etario

En nuestro estudio de los 29 pacientes registrados 16 fueron catalogados de alto riesgo, siendo en su mayoría por la presencia de hiperleucocitosis, dentro de este grupo 2 pacientes presentaron inmunofenotipo T y 2 pacientes tuvieron al momento de diagnóstico afectación a órgano blanco; sistema nervioso central e infiltración testicular en un paciente y en otro solo infiltración testicular.

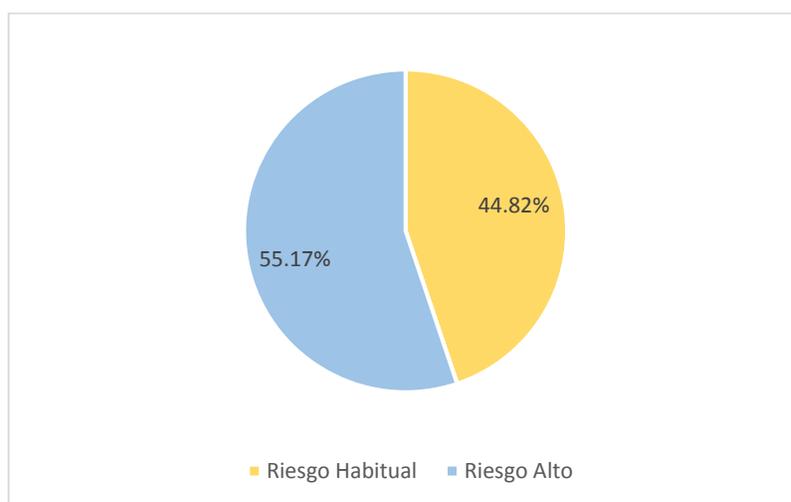


Gráfico 3. Clasificación de riesgo de enfermedad

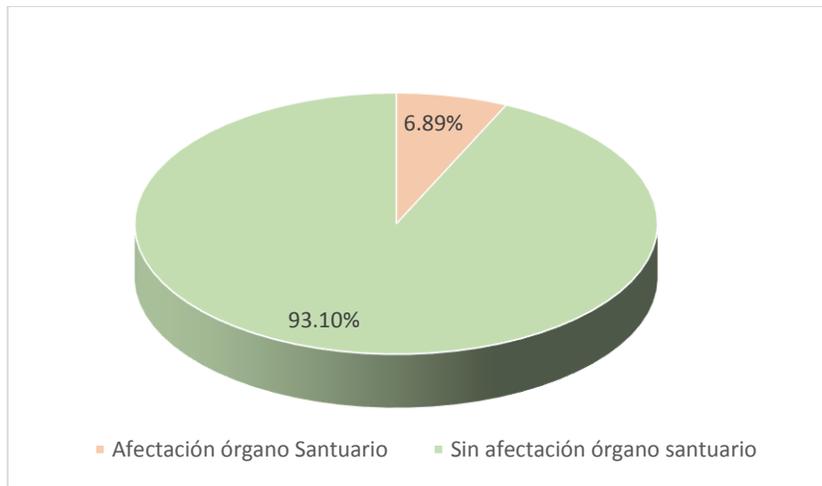


Gráfico 5. *Afectación a órganos santuarios*

De los 29 pacientes registrados, en ninguno de ellos se reportó alteraciones en las pruebas de funcionamiento tiroideo.

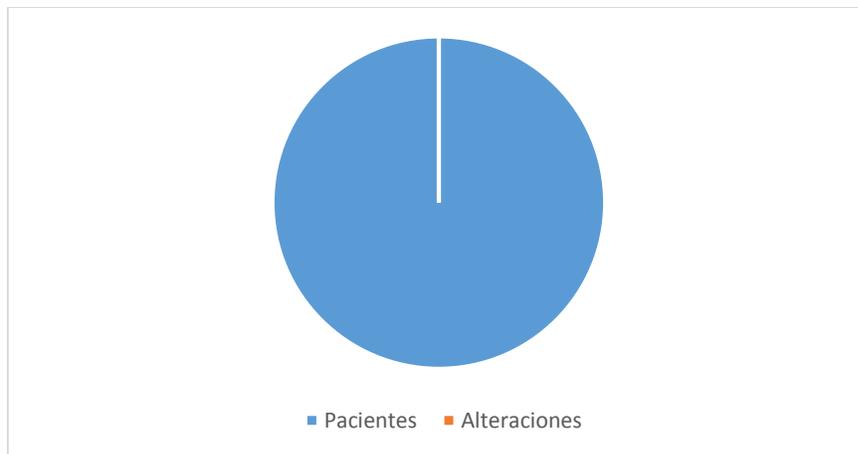


Gráfico 6. *Alteración en pruebas de funcionamiento tiroideo*

9. DISCUSIÓN

La leucemia es el principal cáncer de la infancia en menores de 15 años (40%) y acorde con la edad, la leucemia linfocítica aguda es la principal neoplasia en la edad pediátrica (81%). El objetivo de este estudio se basó en determinar si existen alteraciones en las pruebas de función tiroidea al momento del diagnóstico de LLA, ya que hasta el momento solo se han documentado en la literatura alteraciones posterior al tratamiento, consideramos de suma importancia el detectar las alteraciones, de forma oportuna, y secundariamente conocer las características epidemiológicas de nuestros pacientes. De este estudio se desprende lo siguiente, de los 29 pacientes registrados y a los cuales se les tomaron muestras sanguíneas, no se encontraron alteraciones en las pruebas de función tiroidea. Según estudios la afectación extramedular es muy rara¹² sin embargo se reportaron 2 casos con afectación inicial de la glándula tiroides: el primero reportado por Majid Valizadeh y colaboradores¹⁶ trata de un joven de 18 años de edad, el cual presentó un nódulo tiroideo sin ningún otro síntoma o signo, al cual se le realizó una biopsia y posterior a dos meses el paciente inicia con hemorragia secundaria a extracción dental, el frotis de sangre periférica y el aspirado de médula ósea fueron compatibles con LLA, el segundo reportado por Füsün y colaboradores trata de una mujer de 53 años que presentaba nódulo tiroideo, se diagnosticó con tiroiditis subaguda y se inició tratamiento con esteroide, 3 semanas posterior al tratamiento presenta fiebre, palidez y bicitopenia (anemia y plaquetopenia) el aspirado de médula ósea compatible con LLA células pre B.¹⁷

Foresti y colaboradores reportaron el caso de un paciente con LLA de células B que desarrolló alteraciones en el perfil tiroideo durante el tratamiento quimioterapéutico (TL4 no detectable y TSH 66 microIU / ml) lo que sugirió hipotiroidismo primario. El examen histológico en la necropsia mostró infiltración leucémica masiva de la glándula tiroides.¹⁵

En estudios de seguimiento en pacientes sobrevivientes de LLA como el reportado por Mohn y colaboradores que vigilaron a 24 niños (15 mujeres y 9 niños) posterior (1.3-12 años) a recibir combinación de quimioterapia y radioterapia con 18-24 Gy, reportaron en 6 pacientes disminución de TSH posterior a estimulación con TRH, en 3 pacientes se

documentaron niveles basales de TSH bajos, el resto del perfil tiroideo encontrándose sin alteraciones. Se vio que la asociación de la hipofunción tiroidea fue más común en los niños que recibieron 24 Gy comparado con los que recibieron 18Gy.¹⁴

En cuanto a las características epidemiológicas se observó que el predominio está en el género masculino con el 69% de los casos, lo cual se relaciona con lo encontrado por Santoyo y colaboradores en un estudio retrospectivo de 6 años en el Hospital Infantil de México, en el cual se encontró predominio del sexo masculino en un 52% vs 48% del género femenino,¹⁸ siendo similar a lo reportado en un estudio en Reino Unido en el año 2012, de 8 651 casos de LLA, el 59% correspondía al sexo masculino, respecto al 41% del sexo femenino.²⁰

En nuestro estudio la edad mínima reportada fue de 10 meses y la máxima de 15 años 4 meses, con predominio en la edad preescolar con el 37.93% de los casos, seguido por los adolescentes con un 27.58%, y con similar porcentaje en la edad lactante y escolar del 17.24%, lo cual se asemeja con lo publicado por Pérez Saldívar et al.¹⁹ En una serie pediátrica, estimaron que la leucemia linfoblástica aguda es la variedad más frecuente en la Ciudad de México (81 % de los casos) y que el principal pico de presentación sucede entre los dos y seis años de edad. Esto es semejante a lo señalado en otras series internacionales (Eurocare, The Automated Cancer Information System).²⁰⁻²²

Las leucemias linfoblásticas tienen dos variantes determinadas por la línea celular que predomina, de acuerdo a la OMS aproximadamente el 70% de los pacientes con LLA cuentan con inmunofenotipo B, 25% con inmunofenotipo T y el 5% son células B maduras (Burkit)²³ en nuestro estudio se vio predominio de células B en un 93.19% y el inmunofenotipo T se presentó con 6.89% de los casos.

En cuanto al tipo de riesgo se reporta en la literatura que las LLA de bajo riesgo representan el 25-30% de los casos, el riesgo intermedio 55-60% de los casos y de alto riesgo 12-15%, en nuestro estudio se reportó predominio del riesgo habitual con un 57.17% de los casos y de alto riesgo 44.82%.

10. CONCLUSIONES

Los niveles de hormonas tiroideas en pacientes con reciente diagnóstico de LLA se encuentran en rangos de normalidad respecto a los valores por edad de la población pediátrica sana. No se encontraron alteraciones en los niveles de hormonas tiroideas en los pacientes de riesgo habitual y de riesgo alto, sin embargo el tamaño de la muestra es un factor determinante, por lo que se podría continuar el estudio en los pacientes con reciente diagnóstico de LLA, y dar seguimiento a largo plazo al concluir el tratamiento por la evidencia de daño en éste órgano asociado a la quimioterapia y/o radioterapia.

La afectación extramedular es muy rara sin embargo debemos de iniciar un adecuado abordaje diagnóstico a nuestros pacientes, ya que aunque pocos son los casos reportados con afectación a nivel de la glándula tiroides el retraso en el diagnóstico puede ser la diferencia de un mejor pronóstico en la vida de nuestros pacientes.

En cuanto a las características epidemiológicas de nuestra población, podemos ver que son similares a lo reportado en la literatura nacional e internacional.

11. ABREVIATURAS

HG: Hospital general

LLA: Leucemia linfoblástica aguda

SNC: Sistema nervioso central

CMN: Centro Médico Nacional

12. BIBLIOGRAFIA

1. Tenen DG. Disruption of differentiation in human cancer. AML shows the way. *Nat Rev Cancer* 2003;3(2):89-201.
2. Registro de cáncer en niños. Arturo fajardo g. *rev med inst mex seguro soc* 2011;49 (supl 1) 53'526.
3. Tirado-Gómez L, Mohar-Betancourt A. Epidemiología de las neoplasias hematooncológicas. *Cancerologia* 2007; (2):109-120.
4. Crespo-Solís E. Epidemiología de las leucemias agudas. *Rev Hematologia* 2010;11(Supl 1):37-39.
5. Margolin JF, Poplack DG. Leukemia and lymphomas of childhood. En: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *DeVita, Hellerman and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincot Williams & Wil-kins; 2008. pp. 2085-2093.
6. Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. *J Clin Oncol* 2005;23:3605-3613
7. Infiltración De La Cámara Anterior Ocular En Una Paciente Con Leucemia No Linfoblástica Aguda. C. Garrido Colino. M.E. Mateos González, M.J. Torres Valdivieso, J. López Pérez, C. Melero Moreno Y, J.L. Vivanco Martínez. *An Pediatr.*2001;55:69-72 - Vol. 55 Núm.1 Doi: 10.1016/S1695-4033(01)77629-1
8. Campos-Campos L, Mendoza L, Pérez R. X, Beauregard A. Calderón L.M. Alteraciones oculares en pacientes pediátricos con leucemia aguda. *Rev Mex Oftalmol*; Noviembre-Diciembre 2004; 78(6): 287-290
9. Ortega M, Osnaya Ortega M, Rosas J. Leucemia linfoblástica aguda. *Med Int Mex* 2007;23:26-33
10. L. Testud, A. Latarjet: *Tratado de Anatomía Humana*. Ed. 2006
11. Guyton, C.G. and Hall, J.E. *Tratado de Fisiología Médica*. 11ª Edición. Elsevier, 2006.
12. Sen R, Gupta S, Batra A, Gill M, Gupta V, Marwah N. Acute lymphoblastic leukaemia (ALL) with infiltration of the thyroid: a cytological diagnosis. *Endocr Pathol*. 2012;23(4):268–9.
13. Delvecchio M, Cecinati V, Brescia LP, Faienza MF, De Mattia D, Cavallo L, et al. Thyroid function and thyroid autoimmunity in childhood acute lymphoblastic leukemia off-therapy patients treated only with chemotherapy. *J Endocrinol Invest*. 2010;33(3):135–9.

14. A. Mohn, F. Chiarelli, A. Di Marzio, P. Impicciatore, S. Marsico, F. Angrilli. Thyroid function in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Endocrinological Investigation*. April 1997, Volume 20, Issue 4, pp 215-219
15. Foresti V, Parisio E, Scolari N, Ungaro A, Villa A, Confalonieri F. Primary hypothyroidism due to leukemic infiltration of the thyroid gland. *J Endocrinol Invest*. 1988;11(1):43–5
16. Valizadeh M, Moghimi M, Feizi A, Radmand F, and Zahra Piri. Thyroid Nodule in an Eighteen-Year-Old Man as the First Presentation of Acute Lymphoblastic Leukemia *Int J Endocrinol Metab*. 2014 Jul; 12(3):
17. Özdemirkıran F, Oruk G, Payzin B, Gümüş Z, et al. Growing Thyroid Mass: An Unusual Case of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Turk J Haematol*. 2015 Sep; 32(3): 276–278.
18. Santoyo A, Ramos C, Palmeros G, Mendoza E, Olarte I, et al. Leucemias agudas Características clínicas y patrón estacional. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2014;52(2):176-81
19. Pérez ML, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez R, Martínez A, Medina A, Espinosa L, et al. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer*. 2011 Aug 17;11:355.
20. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia. *Lancet*. 2013;381(9881):1943-55.
21. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev*. 2010;36(4):277-85.
22. Wu XC, Chen VW, Steele B, Roffers S, Klotz JB, Correa CN, et al. Cancer incidence in adolescents and young adults in the United States
23. Beutler E, Lichtman M, Coller B, Kipps T, et al. *Williams Hematology*. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2001;pp:1141-61.

13. ANEXOS

HOSPITAL GENERAL CMN LA RAZA PEDIATRIA

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

I. DETERMINACION DE HORMONAS TIROIDEAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE RECIENTE DIAGNÓSTICO EN EL HOSPITAL GENERAL CMN LA RAZA

1. Nombre del paciente:
2. NSS:
3. Edad:
4. Sexo:
5. Fecha de diagnóstico de LLA:
6. Afectación a órgano santuario
Si (Especificar) SNC Ojos Testículos
No
7. Clasificación de LLA

Riesgo alto
Riesgo bajo
8. Niveles de hormonas tiroideas al momento del diagnóstico
 - a. TSH:
 - b. T3 Total:
 - c. T3 Libre:
 - d. T4 Total:
 - e. T3: Libre: