



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Factores asociados a diabetes insípida central permanente
en paciente pediátrico con histiocitosis de células de
Langerhans

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

Dra. Mariana Rosales Vera

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Darío Jorge Mario Molina Diaz

CIUDAD DE MÉXICO

JUNIO 2023





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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

AUTORIZACIONES

DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO DEL HOSPITAL
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

DR. DARIO JORGE MARIO MOLINA DIAZ

**DIRECTOR DE TESIS
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA
PEDIÁTRICA**

DEDICATORIA

A mis padres *Argelia Vera Medina y Miguel Angel.Rosales Vázquez*, que han sido mi motor toda la vida, porque mis logros también son suyos, todo lo que soy es gracias a los valores tan hermosos que siempre nos enseñaron, gracias a su amor y esfuerzo de cada día de trabajo y por todo lo que han dejado en su vida por mí, a mi madre que siempre me enseñó a no preocuparme sino ocuparme, a creer en mí, a ser precavida porque en este mundo hay muchos peligros, a mi padre que es un claro ejemplo de superación personal por amor, que me enseñó a ser dura cuando la situación lo amerite, pero siempre a ser justa, los amo con toda el alma, gracias; gracias por educarme y moldearme justo como se debía; gracias por ser los mejores padres siempre.

A mis hermanos Miguel y Alondra que siempre han estado para apoyarme, para aligerarme ciertas situaciones, por soportarme en mis peores momentos y siempre demostrar su amor incondicional, los amo.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios darme la oportunidad de servir en esta hermosa profesion, y que mejor con los seres mas nobles del mundo, los niños, que me da la empatia, paciencia y vocacion para darles la mejor atencion, gracias por permitirme enfrentar los duelos con ellos y sus familias, que continuamente me enseñan algo nuevo, gracias a Dios por darme la fortaleza dia a dia para continuar en este camino; por darme la esperanza, la salud y el amor de mis seres queridos para siempre seguir.

A mi amado esposo *Luis Enrique Hernández Ríos* que me ha acompañado de cerca en este grandioso pero difícil camino, que sin importar las circunstancias me motiva e impulsa a continuar y a ser mejor, que su amor siempre ha estado más presente que cualquier otro sentimiento, y que aun en la distancia una llamada me recarga de energía para continuar, gracias por nunca dejarme caer, por darme tu mano y caminar a mi lado, por ser un claro ejemplo de nunca desistir y siempre persistir, gracias por ser un hombre increíble en todos los aspectos, por inspirarme y apoyarme siempre, te amo.

A mis amigas Paty, Eli y Nadia, que siempre han sido un gran ejemplo de amor por lo que hacemos, por aligerar las penas dentro y fuera del hospital, por compartir los buenos y malos ratos de la residencia y de la vida, por motivarme siempre a ser mejor, porque ellas lo son y todas podemos, la vida en el hospital es perfecta gracias a ustedes; gracias por ser mis hermanas, por todo su amor y apoyo siempre, las amo.

ÍNDICE

ANTECEDENTES	1
MARCO TEÓRICO	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	12
JUSTIFICACIÓN	12
HIPOTESIS	13
OBJETIVOS	13
MÉTODOS	13
CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION	14
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	14
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	14
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN.....	26
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	28
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
LIMITACIÓN DEL ESTUDIO	29

ANTECEDENTES

La diabetes insípida central, causada por el daño de la neurohipófisis, es la manifestación endocrinológica más frecuente de la histiocitosis de células de Langerhans⁵, la frecuencia varía considerablemente entre los diferentes reportes entre 10% y 50%; y se ha atribuido a la infiltración de LCH, cicatrización en el área de la hipófisis hipotalámica, o a un proceso autoinmune con anticuerpos contra la vasopresina.⁸

La asociación entre HCL y endocrinopatía se conoce desde la primera descripción histórica de HCL en 1893, se tienen pocos datos sobre los factores predisponentes o relacionados con el desarrollo de diabetes insípida en el paciente con histiocitosis, un estudio realizado sobre 589 pacientes, mostró que el riesgo a 10 años de tener una DI es del 24 %, otro estudio reportó una disminución en la incidencia de DI del 40 % al 20 % con 6 meses de tratamiento con prednisona y vinblastina, en los pacientes con riesgo de compromiso del SNC.⁸

En su mayoría los pacientes que desarrollan diabetes insípida central, requieren terapia de reemplazo toda su vida con vasopresina, además de correr el riesgo de tener otras deficiencias enzimáticas de hipófisis anterior.¹ En un estudio retrospectivo se buscaron los factores de riesgo de diabetes insípida en el diagnóstico inicial de histiocitosis de células de Langerhans, donde se encontró estadísticamente que la enfermedad multisistémica es el factor más importante para el desarrollo de diabetes insípida, por otro lado la enfermedad ósea, en particular las lesiones en bóveda no se relacionaron con un mayor riesgo para desarrollar diabetes insípida, sin embargo las lesiones en orejas, ojos y cavidad oral mostraron significativamente mayor riesgo.⁸

Se han informado solo algunos casos anecdóticos de reversión de DI parcial. Además, los pacientes con DI pueden desarrollar endocrinopatías adicionales y

parecen estar en riesgo de enfermedad neurodegenerativa del SNC, La prevención de la DI debe ser un objetivo terapéutico específico en pacientes con HCL. ¹

MARCO TEORICO

1.- Histiocitosis de células de Langerhans

La histiocitosis de células de Langerhans se caracteriza por una proliferación y acumulación excesivas de células de Langerhans, afecta el sistema monocítico-macrófago, en la cual existe una proliferación no controlada de células dendríticas inmaduras, principalmente en piel, huesos y ganglios linfáticos. ¹

Fue considerada de manera inicial como una enfermedad infamatoria, sin embargo, al descubrirse la clonalidad de las células, la activación permanente de la vía MAP quinasa, secundaria a mutación BRAF V600E, y como precursor de células dendríticas a partir de células progenitoras mieloides, se redefinió como neoplasia mieloide inflamatoria.²

En la actualidad se desconoce con exactitud la incidencia, aunque es una patología poco frecuente, se ha estimado una incidencia anual de 5-8 casos por cada millón de personas <18 años, siendo menor conforme la edad avanza.¹⁻²

Parece tener una mayor incidencia en niños que en niñas³, se ha descrito que existe una relación genética donde alrededor del 1% de los pacientes con histiocitosis tienen familiares con tal patología, además de que tienen mayor predisposición de trastornos malignos que la población normal.³

En 1979, Kepes proporcionó un tratado detallado sobre la patología de las lesiones del SNC en la HCL, sobre la base del examen convencional del material de autopsia y describió las lesiones que se extienden al SNC desde los huesos vecinos, la afectación meníngea y las lesiones intraparenquimatosas difusas o circunscritas. Más de dos décadas después, el grupo cooperativo LCH CNS revisó muestras de cerebro de 12 pacientes con HCL del SNC, aplicando técnicas inmunocitoquímicas

modernas, y correlacionó los hallazgos con los cambios de resonancia magnética y los hallazgos clínicos.¹³

1.1 Etiopatología

La célula dendrítica de Langerhans se encuentra en el borde dérmico/epidérmico de la piel, y esta es clave en la enfermedad, son consideradas patológicas debido a ciertas características heterogéneas, son más proliferativas y tienen menor capacidad de presentación de antígenos y coexpresan Notch1 y sus ligandos Jagged .1 y 2, las lesiones granulomatosas de la HCL representan una acumulación de células antinflamatorias normales que incluyen eosinófilos, macrófagos, linfocitos y células de Langerhans, existe evidencia de que estas últimas reaccionan a las citocinas de las primeras, susceptibles a las señales de linfocito T, aunque la patogenia continua siendo difícil de determinar.⁴ La etiología más aceptada es la existencia de una desregulación del sistema inmunitario y la transformación maligna de las células por mutación genética, actualmente el uso del genoma ha sido utilizado para identificar moléculas y vías activas clave en la histiocitosis humana, células CD207 purificado y CD3, dentro de los resultados 29 genes regulados al alza más de 4 veces en las células dendríticas en la histiocitosis incluyeron algunos ya expresados Ecadherina y RANTES, algunos (osteopontina, Vanina-1, LAMP.3) no asociados que regulan la activación y migración de linfocitos, y no se identificaron diferencias en la expresión de genes específicos incluidos CCR6 y CCR7 marcadores de superficie involucrados en la activación de células T, citocinas proinflamatorias o marcadores de proliferación celular.⁴

Dentro de las manifestaciones comunes del afección en el sistema nervioso central la diabetes insípida secundaria a la infiltración de la región hipotálamo-hipofisiaria por granulomas de la HCL, mediante la histopatología se han identificado célula de Langerhans en un infiltrado infamatorio compuesto por macrófagos, eosinófilos, células gigantes multinucleadas, similares a osteoclastos y células T activa, se han identificado 3 tipos: 1. Granulomas circunscritos en el espacio de tejido conectivo

del cerebro, 2. Granulomas difusos dentro de los espacios del tejido conjuntivo del cerebro, asociados a una profunda inflamación caracterizada actividad de células T y neurodegeneración severa, 3. Lesiones neurodegenerativas caracterizadas por falta de células HCL y proceso inflamatorio con predominio de CD8, perdida completa de neuronas, axones y gliosis.²

1.2 Clínica

En la histiocitosis de células de Langerhans la presentación clínica dependiente del sitio afectado, la mayoría de las lesiones ocurren principalmente en hueso, con afección unifocal o multifocal, en piel, cuando es multifocal están seguidos por sistema hematopoyético, ganglios linfáticos, hígado, bazo, tejidos blandos, timo, hipófisis.

La clínica inicial se presenta como desarrollo de masa en tejidos blandos, dolor óseo, erupción cutánea, fiebre otorreya y linfadenopatía.³

Las lesiones óseas se presentan hasta en un 80% afectando principalmente cráneo, seguido de columna vertebral, extremidades, hueso pélvico y costillas, se observan lesiones osteolíticas en sacabocados, pueden ser asintomáticas o acompañarse de dolor, cuando existe afectación de orbita se puede presentar perdida de la visión, afección mastoidea con hipoacusia conductiva, perdida de dientes y parálisis espinal en lesiones vertebrales.

La afección de piel se presenta hasta 60% y es caracterizada comúnmente por pápulas marrones, purpura y erupción eccematosa semejante a la de infección por cándida, lesiones petequiales, vesiculares o papulo nodulares.¹⁻³

A nivel pulmonar se presenta en un 15%, con un cuadro clínico de sibilancias, taquipnea, tiraje que evoluciona a síndrome de dificultad respiratoria; en medula ósea en un 34% se desarrolla anemia grave, trombocitopenia, con o sin leucopenia. La infiltración de otros órganos como hígado y bazo se estima en un 20%, caracterizado por esplenomegalia, hepatomegalia, y disfunción hepática.¹

La infiltración de mucosas se caracteriza por inflamación de encías, de tracto gastrointestinal, con vomito, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea de difícil manejo.

Una de las afecciones con más relevancia en este trabajo es la representada por la infiltración en sistema nervioso central, específicamente hipotálamo- pituitaria, que ocurre hasta en un 25% de pacientes con histiocitosis, manifestándose como diabetes insípida central, que puede preceder, coexistir, o seguir de otros síntomas¹ presentándose principalmente con clínica de poliuria.

1.3 Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico está basado en un examen histológico del tejido lesionado, además de tinción positiva de células lesionales con CD1 Y/ langarin (CD207) para tener diagnóstico definitivo.⁴

El objetivo del manejo es disminuir la actividad, proliferación de histiocitos, linfocitos y otras células inmunitarias que tienen actividad en la enfermedad.

Cuando la afección es a órganos sin riesgo, el tratamiento es mínimo y ofrece un mejor pronóstico, a diferencia de si hay órganos de riesgo involucrados, además de mayor recurrencia.

Es importante diferenciar a los pacientes con afecciones de riesgo y sin riesgo; donde la primera está caracterizada por afección pulmonar, hígado, bazo, medula ósea, mientras que con menor riesgo se encuentran las lesiones en piel, huesos, ganglios linfáticos, e hipófisis. ⁴

Los pacientes que presentan afectación en un solo órgano o sistema, sin afectación sistémica no reciben quimioterapia, a diferencia de los que la presentan reciban tratamiento con quimioterapia. La pauta de tratamiento depende de la clasificación según el grupo de riesgo, pero se basa fundamentalmente en la combinación de 2 fármacos, prednisona y vinblastina, en ciclos de inducción, seguidos de diferentes pautas de mantenimiento según respuesta inicial.⁵

La frecuencia de la DI está aumentada en los pacientes con lesiones óseas en “sitios especiales” ya que el 75% de los pacientes con DI tuvieron estos compromisos previamente. Un estudio mostró que la frecuencia de la DI en pacientes tratados con poliquimioterapia fue del 11% y más del 50% en aquellos que no fueron tratados agresivamente.⁵

2. Diabetes insípida central

La diabetes insípida es una patología heterogénea caracterizada por poliuria y polidipsia, secundario a una deficiencia de vasopresina, ha sido clasificada como central y nefrógena, donde la primera surge de la destrucción o degeneración de las neuronas magnocelulares en los núcleos paraventricular y supraóptico, responsables de producir vasopresina, a diferencia de la renal donde se refleja como resultado de una mala respuesta renal a la vasopresina.⁶

Dentro de las causas conocidas de tal patología están lesiones como los germinomas, craneofaringiomas, histiocitosis, enfermedades inflamatorias, autoinmunes vasculares, trauma resultante de cirugía o un accidente, defectos genéticos, 30-50% son idiopáticos.⁷

2.1 Epidemiología

La prevalencia de diabetes insípida se estima en 1 de cada 25.000 personas, se presenta a cualquier edad y la prevalencia es similar entre hombres y mujeres, depende de etiología, en el caso de las formas hereditarias que se manifiestan temprano en la vida, y las adquiridas se manifiestan después de la primera infancia, menos del 10% de casos son hereditarios, el patrón de herencia es autosómico dominante por mutaciones en AVP, en ocasiones raras puede ser autosómico recesivo.

La diabetes insípida adquirida está relacionada a trastornos que afectan área hipotalámica, por la destrucción del 80-90% de las neuronas secretoras de AVP.¹⁰

2.2 Factores de riesgo

Dentro de los factores de riesgo se encuentran los asociados a causas traumáticas y no traumáticas que provocan daño a las neuronas magnocelulares productoras de AVP en el hipotálamo, dentro de las primeras se encuentra la resección quirúrgica de tumores en el área selar y supraselar, secundario a el daño subsiguiente a los axones de las neuronas magnocelulares productoras de AVP en el tallo; los tumores con una ubicación más rostral tiene un mayor riesgo de causar DI central.

A diferencia de la no traumática donde se incluyen las enfermedades granulomatosas que infiltran el hipotálamo como la sarcoidosis e histiocitosis de células de Langerhans y no Langerhans, tumores cerebrales primarios que invaden o comprimen el hipotálamo como germinoma, meningioma, craneofaringioma y linfoma, tumores secundarios en la glándula pituitaria, tallo e infundíbulo, mutaciones genéticas, infundibuloneurohipofisitis linfocítica.

Los factores de riesgo asociados en pacientes con histiocitosis de Langerhans están descritos en algunos estudios retrospectivos, analíticos donde se ha observado que en la enfermedad multisistémica (afectación de dos o más órganos o sistemas orgánicos en el momento del diagnóstico) es el factor de riesgo más importante de diabetes insípida con un riesgo 4,7 veces mayor que los pacientes con un solo sistema, mientras que la afectación del hígado, pulmones, bazo, piel y membranas mucosas y ganglios linfáticos se observa casi exclusivamente en pacientes multisistémico por lo que no son factores de riesgo independientes, la enfermedad ósea (lesiones de la bóveda) no se correlacionaron con un mayor riesgo de diabetes; las lesiones en el área craneofacial, especialmente en la región de las "orejas", "ojos" y la cavidad bucal mostraron un riesgo significativamente mayor de diabetes insípida, tanto para pacientes multisistémicos como de sistema único.⁸

El riesgo de desarrollar DI después del diagnóstico fue del 20% a los 15 años desde el diagnóstico de HCL. Esta incidencia fue menor que en estudios previos que se

remontan a la época anterior a que el inicio inmediato de la terapia sistémica se convirtiera en un tratamiento de rutina para pacientes con múltiples sistemas.¹²

La actividad prolongada de la enfermedad es un factor de riesgo que aumenta el riesgo de diabetes insípida y otras complicaciones del SNC.¹²

En otro estudio a complicaciones permanentes dentro de las más frecuente fue la anomalía ortopédica, seguida de la diabetes insípida, la incidencia acumulada de desarrollar secuelas fue mayor en pacientes con reactivaciones frente a los que no, 91 % (n=21) frente a 41 % (n=18), $p < 0,001$. Todos los pacientes (n=6) que recibieron radioterapia tuvieron una o más secuelas, frente al 52% (n=33) que no recibieron radioterapia, $p = 0,030$; sin embargo en la participación de los órganos de riesgo no se asoció con la aparición de secuelas.¹³

2.3 Fisiopatología

La sed, la hormona AVP, y los riñones nos permiten mantener un balance hídrico, la hormona es producida en las neuronas magnocelulares, en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, secretadas posteriormente a la neurohipófisis por medio de axones proyectados de una a otra estructura, donde son secretadas a la circulación sistémica.

La vasopresina actúa en riñón uniéndose a los receptores V2 de la membrana basolateral de los túbulos colectores renales, aumentando la osmolaridad urinaria, incrementando el AMPc, activando la fosforilación de canales de agua AQP2, desplazando a la membrana celular apical permitiendo la entrada de agua de lumen de la nefrona a los túbulos colectores, concentrando la orina.⁸

Cuando los factores que ya se han mencionado están presentes, generan un daño o destrucción de la neurohipófisis, generando una respuesta trifásica, donde las fases presentes son:

- Paso 1; primera fase de la diabetes insípida central (DI) ocurre después del daño del tallo hipofisario que corta las conexiones entre los cuerpos celulares (en el

hipotálamo) y axones (en la glándula pituitaria posterior) de la arginina vasopresina (AVP) -productora magnocelularneuronas, que previene la secreción estimulada de AVP

- Paso 2. En varios días la segunda fase, el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH), que es causado por la liberación incontrolada de AVP desde las terminales nerviosas en degeneración de la glándula pituitaria posterior al torrente sanguíneo
- Paso 3- Ya liberado toda la AVP almacenada en la glándula pituitaria posterior, se produce la tercera fase de la DI si los cuerpos celulares de >80– 90% de las neuronas productoras de AVP en el hipotálamo sufren una degeneración retrógrada.

La diabetes insípida puede ser adquirida en donde la afección principal se encuentra en el área hipotalámica, donde se destruye de un 80-90% de las neuronas secretoras de vasopresina, pudiendo ser secundario a un aumento en la presión intracraneana o infiltración, tras una cirugía, enfermedades autoinmunes, procesos inflamatorios, histiocitosis de Langerhans, traumatismo craneoencefálico, tumores intracraneales, de un 30-50% son idiopáticos.

La genética se presenta con menos frecuencia, y en edades mas tempranas que las adquiridas, puede ser ocasionada por mutación del gen AVP con patrón de herencia autosómico dominante, descritas más de 80 mutaciones, cuando es de patrón autosómico recesivo se puede presentar en el periodo neonatal, o bien se presenta asociados a otras afecciones como es el síndrome Wolfram (DIC, diabetes mellitus, atrofia óptica, sordera neurosensorial).⁸

2.4 Clínica

La diabetes insípida central en comparación con otras diabetes insípidas, se describe con mayor frecuencia la nicturia y un inicio súbito de síntomas, ya que la concentración urinaria se puede mantener bastante bien hasta que la capacidad

neuronal residual del hipotálamo para sintetizar AVP cae por debajo de 10-15% de su capacidad normal, después de lo cual la producción de orina aumenta drásticamente.

Los síntomas resultantes se deben a la deshidratación o hiperosmolaridad principalmente los neurológicos, presentados como irritabilidad, disfunción cognitiva, hasta manifestaciones más graves, como desorientación, disminución del nivel de conciencia, convulsiones, coma, infarto cerebral.

La poliuria en pediatría está definida como una excreción de volumen urinario⁸:

- Recién nacidos >150 ml/kg/día
- < 2 años 100-150mlkgdia
- >2 años >50 mlkgdia

Signos acompañantes, como retraso en el crecimiento, fatiga, dolores de cabeza, vómitos y déficit del campo visual, debido a neoplasias intracraneales que afectan las estructuras del SNC y otros ejes hipofisarios preferencia por el agua. ⁷

2.5 Diagnostico

Establecida la poliuria, se requiere de mediciones de osmolaridad urinaria, densidad urinaria, potasio, glucosa y calcio, con la finalidad de descartar diabetes mellitus o diabetes insípida nefrogénica inducida por hipercalcemia o hipokalemia.¹⁰

El diagnostico se confirma mediante la prueba de privación de agua, y se completa se establece si luego de la fase inicial de restricción hídrica la osmolalidad plasmática se eleva por encima de 300 mOsm/kg y la osmolalidad urinaria se mantiene por debajo de 300 mOsm/kg, o la relación entre osmolaridad urinaria y osmolalidad plasmática es menor que 1 y hay poliuria, una osmolalidad urinaria entre 300 mOsm/kg y 750 mOsm/kg durante la prueba puede indicar una diabetes insípida parcial, ya sea nefrogénica o central, o bien, polidipsia primaria; después de la estimulación con desmopresina o vasopresina, si la osmolalidad urinaria

asciende por encima de un 50% del nivel basal, se establece el diagnóstico de diabetes insípida central.¹⁰

Es necesario el abordaje completo de la etiología por lo que se deben agregar pruebas, dentro de las que se encuentran marcadores tumorales, estudio óseo (en histiocitosis el cráneo se compromete en más del 85% de los casos) y estudios imagenológicos, donde se recomienda principalmente la resonancia magnética cerebral con atención en el área hipotalámica-hipofisiaria y alrededores, para buscar si hay masa hipofisiaria o parahipofisiaria, craneofaringioma, pinealoma o anomalías del tallo hipofisiario

El engrosamiento del tallo hipofisiario o del infundíbulo está definido cuando es mayor a 3 mm, el engrosamiento se observa en un tercio de los niños con diabetes insípida central y se puede relacionar con déficit de múltiples hormonas; se recomienda resonancia magnética de control cada tres a seis meses y es recomendada la biopsia cuando es mayor de 6,5 mm o si hay afectación del tercer ventrículo.⁷

2.6 Tratamiento

El medicamento de elección es la desmopresina, análogo sintético de la hormona arginina vasopresina, pero con un efecto vasopresor 2.000 a 3.000 veces menor, con una vida media de 3,5 horas, el gasto urinario puede disminuir en una a dos horas posterior a la administración y la duración de la acción está entre 6 y 18 horas.¹¹

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- La diabetes insípida es la manifestación del SNC más frecuente y conocida de la histiocitosis de células de Langerhans y generalmente se considera irreversible y apenas se ve influenciada por ningún tratamiento, con impacto marcado en la calidad de vida de los pacientes con HCL.
- No se tiene claro el tiempo en el que los pacientes con histiocitosis de células de Langerhans desarrollan diabetes insípida, ni los factores implicados en su desarrollo, específicamente en los pacientes pediátricos del hospital infantil de México.

JUSTIFICACION

- Una vez que se reconozcan las características que tienen los pacientes pediátricos con histiocitosis de células de Langerhans y que llegan al desarrollo de la diabetes insípida, podremos mejorar la atención de los mismos, dar seguimiento y un giro en el tratamiento para disminuir la incidencia de diabetes insípida.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son los factores asociados a la diabetes insípida central permanente en los pacientes pediátricos con histiocitosis?

HIPOTESIS

- Los pacientes que no reciben quimioterapia y que presentan una mayor evolución de la enfermedad desarrollan diabetes insípida.

OBJETIVOS

- Conocer la incidencia de diabetes insípida central en pacientes con histiocitosis de células de Langerhans del hospital infantil de México.
- Reconocer los factores asociados al desarrollo de diabetes insípida irreversible en pacientes pediátricos.
- Identificar el tiempo promedio del desarrollo de diabetes insípida en los pacientes con histiocitosis de células de Langerhans
- Reconocer la importancia del seguimiento a largo plazo en el que se puede presentar la diabetes mellitus.

DISEÑO DEL ESTUDIO

- Estudio transversal, analítico.

Poblacion: Niños y adolescentes con diagnostico de histiocitosis de celulas de langerhans que desarrollaron diabetes insipida central en el Hospital Infantil de Mexico.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Edad de diagnostico entre 1-17 años
- Cualquier sexo

- Diagnostico de histiocitosis de celulas de langerhans que desarrollaron diabetes insipida en los ultimos 10 años

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes con diabetes insipida central sin histiocitosis de celulas de langerhans
- Diagnostico de diabetes central secundaria a causas traumaticas

ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizará estadística descriptiva (medidas de dispersión y tendencia central), estadística inferencial con prueba de X, t de Student para muestras independientes o U de Mann Whitney según la distribución de las variables. Se realizará regresión logística para determinar los factores asociados controlando las variables potencialmente confusoras, tomando en consideración una $p = < 0.05$ como estadísticamente significativa.

Se analizará los datos a través de SPSS V 23.0.

DEFINICION DE LAS VARIABLES

Variable	Tipo de variable	Definicion	Medida
Diabetes insipida central	Cualitativa	Conceptual: Diagnostico de diabetes insipida con prueba de	Nominal

		<p>privacion de agua positiva,</p> <p>Operacional:</p> <p>Diagnostico de diabetes insipida central en paciente con histiocitosis de celulas de langerhans</p>	
<p>Histiocitosis de celulas de langerhans</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Definicion conceptual:</p> <p>histiocitosis confirmada con examen histológico del tejido lesionado, además de tinción positiva de células lesionales con CD1 Y/ langarin (CD207).</p> <p>Definicion operacional:</p>	<p>Nominal</p>
<p>Edad.</p>	<p>Cuantitativa</p>	<p>Definición conceptual:</p> <p>tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta</p>	<p>Continua</p>

		<p>la inclusión del estudio.</p> <p>Definición operacional: número de años cumplidos, según fecha de nacimiento.</p>	
Sexo.	Cualitativa	<p>Definición conceptual: características fenotípicas que clasifican a las personas en hombres y mujeres.</p> <p>Definición operacional: identificación del sexo por familiar a cargo.</p>	nominal, dicotómica.
Desmopresina.	Cuantitativa	<p>Definición conceptual: Análogo sintético de la arginina vasopresina, usado como rer</p>	Intervalo

		Definición operacional: uso de desmopresina en paciente con DI	
Poliuria.	Cuantitativa	Definición conceptual: orina mayor de 2 l/m ² /día o bien >2 ml/ kg/hora en niños mayores de un año y >3 ml/kg/hora en lactantes. Definición operacional:que se presenta como manifestacion clinica de diabetes insipida.	Intervalo (mlkghra)
Localización de lesión primaria.	Cualitativa	Definición conceptual: localizacion donde aparece la enfermedad de primer instancia. Definición operacional: identificar afeccion	Ordinal

		de riesgo o no para desarrollar diabetes insipida.	
Vinblastina.	Cualitativa	<p>Definición conceptual: Alcaloide de la vinca. Se ha relacionado con la inhibición de la formación de microtúbulos en el huso mitótico, dando como resultado la interrupción de la división celular en la metafase.</p> <p>Definición operacional: su uso en el tratamiento en histiocitosis</p>	Mg/m2
Prednisona.	Cualitativa	<p>Definición conceptual: Glucocorticoide de administración oral y acción antiinflamatoria</p>	(mgkgdia)

		y/o inmunosupresora. Definición operacional: usado en el tratamiento de histiocitos en combinacion con vincristina.	
--	--	---	--

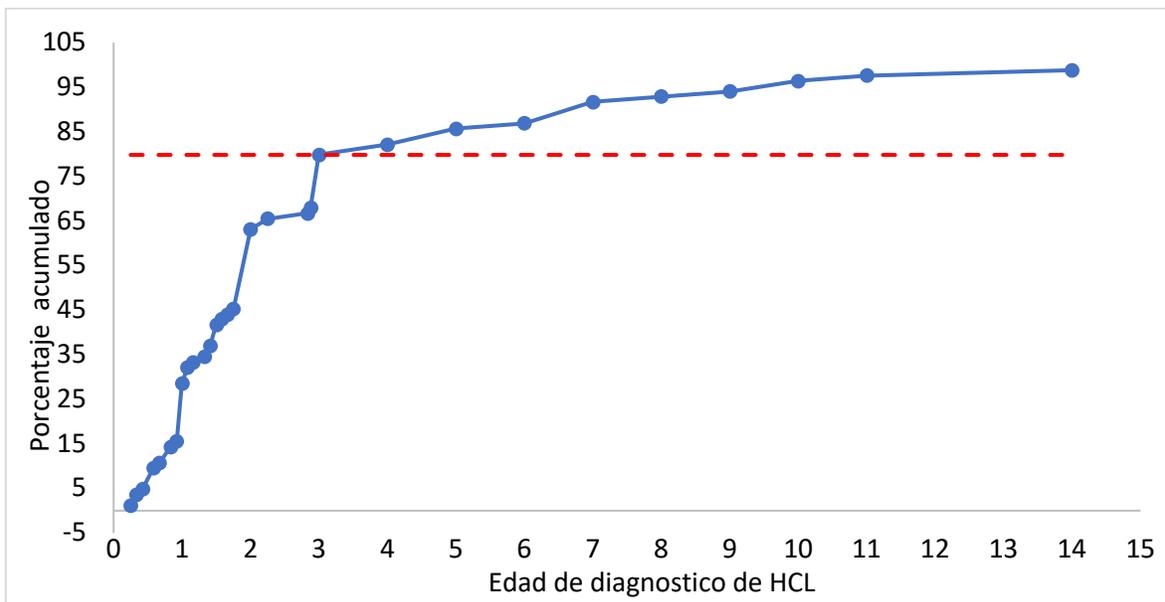
RESULTADOS

Se analizó una muestra de 84 pacientes con diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans dentro de los últimos 10 años, de los cuales 35 fueron mujeres y representan el 41.66 %, 49 hombres representando el 58.33 % de la muestra; la media de la edad en el momento del estudio de los participantes fue de 9.04 años (DE = 4.43), la edad mínima fue de 2 meses y la persona con mayor edad fue de 20 años; la distribución del tipo de histiocitosis de células de Langerhans fue para HCL 1 (n = 37, 44%) para HCL 2 (n=9, 10.7%) y por último HCL3 (n= 38, 45.2%). La edad promedio de los niños al momento del diagnóstico de tipo de histiocitosis de células de Langerhans fue de 2 años 8 meses (DE= 3.04), el niño diagnosticado con menor edad fue de 0.25 años (3 meses) y la persona con mayor edad fue de 16 años. Como se puede observar en la Figura X1 el 80% de los niños diagnosticados con histiocitosis de células de Langerhans tienen una edad de 3 años o menos.

De la muestra de 84 pacientes con histiocitosis de células de Langerhans se encontró que 22 niños (26.2%) tuvieron algunas enfermedades agregadas como dermatitis, obesidad, rinitis alérgica, etc. Con respecto al tratamiento de la histiocitosis se encontró que 54 (64.3%) niños recibieron un tratamiento de primera línea (Vinblastina, prednisona y metotrexato) y 25 (29.8%) niños recibieron un tratamiento de segunda y tercera línea (ARA-C, etopósido, purinetol, 6-mercaptopurina). Por otro lado, 5 (6%) niños no tuvieron necesidad de manejo farmacológico posterior a manejo con cirugía.

Figura X1.

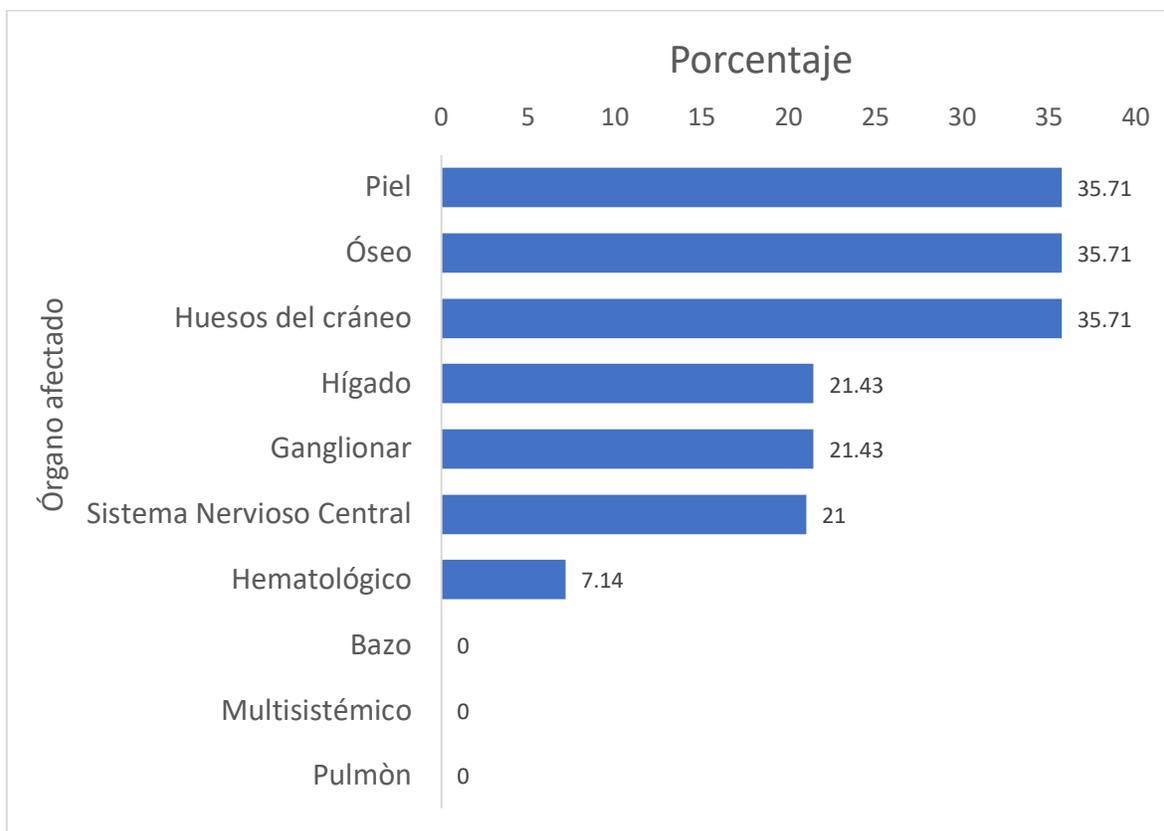
Percentil acumulado de la edad al momento del diagnóstico de HCL



De la muestra de 84 pacientes con histiocitosis de células de Langerhans se encontró que 14 (16.7%) desarrollaron diabetes insípida, el tiempo promedio entre el diagnóstico de HCL y el desarrollo de diabetes insípida fue de 4.19 años (DE= 2.53), la persona que desarrollo diabetes insípida en el menor tiempo fue de 1.33 años y la persona que desarrollo diabetes insípida en mayor tiempo fue de 10 años. Debido a que la evidencia en la literatura sobre el desarrollo de diabetes insípida en pacientes con histiocitosis de células de Langerhans se encuentra involucrados varios órganos se presenta la Figura X2 donde se observa que de los 14 niños con diagnóstico de diabetes insípida los principales órganos que resultaron afectados fueron la piel, esqueleto apendiculares y huesos del cráneo.

Figura X2.

Prevalencia de la afectación a órganos en niños con diabetes insípida.



Con el objetivo de analizar la relación entre el desarrollo de diabetes insípida y las enfermedades agregadas se realizó una tabla cruzada y se implementó una Chi cuadrada de independencia, los resultados indican que existe una dependencia entre el desarrollo de la diabetes insípida y alguna enfermedad agregada [$\chi^2 (1) = 17.78$ $p < .001$]. Se puede observar que el 71.40% de los niños con diabetes insípida tienen además una enfermedad agregada (ver Tabla X1). La diabetes insípida se puede considerar como un factor de riesgo para la presencia de enfermedades agregadas [OR = 12.08, IC 95% (3.24, 45.03)], es decir, los niños que tienen un diagnóstico de diabetes insípida tienen en promedio 12 veces más riesgo de tener una enfermedad agregada. Por otro lado, no se encontró una dependencia entre el

sexo y la diabetes insípida [$\chi^2 (1) = 2.83$ p .092], esto se puede entender que tanto hombres como mujeres tienen el mismo riesgo de desarrollar diabetes insípida.

Tabla X1

Relación de diabetes insípida y la presencia de enfermedades agregadas.

		Enfermedades agregadas		Total
		No	Si	
Desarrollo de DI	No	58 (82.90)	12 (17.1)	70
	Si	4 (28.6)	10 (71.40)	14
Total		62.00	22	84

Con la finalidad de evidenciar si existe alguna relación del órgano afectado con el desarrollo de diabetes insípida se realiza una tabla cruzada y se implementó un análisis de Chi cuadrada, los resultados indican que no existe una relación entre la diabetes insípida y la afectación de algún órgano. De manera descriptiva se puede observar que el 35.7% de las personas que desarrollaron diabetes insípida también tuvieron una afectación en la piel, huesos axiales (óseo) y huesos del cráneo.

Tabla X2

Relación entre la afección de órganos con el desarrollo de diabetes insípida.

Órgano	Afectación	Desarrollo de DI		χ^2	p	OR
		No	Si			
Piel	Ausente	50 (71.4)	9 (64.3)	0.285	0.594	1.39 (.414, 4.65)
	Presente	20 (28.6)	5 (35.7)			

Hígado	Ausente	59 (84.3)	11 (78.6)	0.274	0.274	1.46 (.350, 6.11)
	Presente	11 (15.7)	3 (21.4)			
Óseo	Ausente	48 (68.6)	9 (64.3)	0.098	0.753	1.21 (0.364, 4.40)
	Presente	22 (31.4)	5 (35.7)			
Ganglionar	Ausente	58 (82.9)	11 (78.6)	0.146	0.702	1.31(0.319, 5.45)
	Presente	12(17.1)	3 (21.4)			
Huesos del cráneo	Ausente	48 (68.6)	9 (64.3)	0.098	0.702	1.21 (0.364, 4.04)
	Presente	22 (31.4)	5 (35.7)			
Hematológico	Ausente	55 (78.6)	13 (92.9)	1.544	0.214	0.28 (0.34, 2.33)
	Presente	15 (21.4)	1 (7.1)			

Para conocer el riesgo del desarrollo de diabetes insípida según el tipo de tratamiento de histiocitosis de células de Langerhans, se hizo un análisis de Chi cuadrada y se estimó el OR. los resultados indican que el desarrollo de diabetes insípida no está relacionado con el tipo de tratamiento [$\chi^2 (1) = .130$ p <.718]. El tipo de tratamiento de la histiocitosis de células de Langerhans no es un factor protector para el desarrollo de diabetes insípida [OR = 1.25, IC 95% (.371, 4.207)].

Tabla X3

Relación del tipo de HCL y el desarrollo de diabetes insípida.

Tipo de HCL	B	S.E.	Wald	df	Sig.	OR	95% C.I	
							Inferior	Superior
Tipo 2	0.442	0.804	0.302	1	0.583	1.556	0.322	7.524
Tipo 3	-1.755	0.821	4.568	1	0.033	0.173	0.035	0.865
Constant	-1.135	0.383	8.774	1	0.003	0.321		

Se genero un modelo de regresión logística para conocer el efecto del tipo de HCL en el desarrollo de la diabetes insípida se tomó como referencia el tipo 1 de HCL; los resultados de la Tabla X3 indican que el tipo 2 no fue significativo comparado como referencia el tipo 1, esto quiere decir que la histiocitosis tipo 2 puede tener un efecto similar al tipo 1 en la explicación de la diabetes insípida, mientras que el tipo de HCL 3 pudiera explicar en mayor medida los casos donde no se presenta diabetes insípida ver Tabla X3.

DISCUSIÓN

Dentro de los resultados obtenidos en este análisis estadístico corresponden a lo reportado en la literatura, la población con histiocitosis en el hospital infantil de México es importante, sin embargo los casos que desarrollan diabetes insípida representan un porcentaje mínimo de la población, con características muy independientes, que no nos permitieron realizar la regresión lineal que se esperaba; sin embargo se puede identificar el número de niños exactos que han desarrollado diabetes insípida en los últimos 10 años y que cuentan con antecedente de histiocitosis de células de Langerhans, como se explicó anteriormente se pudo observar que el tipo 2 y 3 no se encuentra condicionando el desarrollo de la diabetes insípida, sin embargo si podríamos asociar a no desarrollarla; de igual forma no se encontró una relación entre sexo y el desarrollo de diabetes insípida por lo que es independiente de esta y cualquiera puede desarrollar la enfermedad.

Consideramos importante el tiempo en que se desarrolla la diabetes insípida ya que respecto a la literatura se asocia más a mayor tiempo de evolución, sin embargo el seguimiento de los pacientes el tiempo máximo es de 10 años y un promedio de 1 año, pero se presentan caso a mayor edad, por lo que dentro de nuestra muestra podríamos decir que podría ser pronto para el desarrollo de la enfermedad por lo que se podría desarrollar más tardíamente en los niños que tienen diagnósticos reciente de histiocitosis, de aquí la importancia del seguimiento de estos pacientes, que nos ayudaría a tener una idea más clara del tiempo de desarrollo de la diabetes. Dentro de la afección a órganos, es importante tomar en cuenta que otros estudios descritos en la literatura hacen referencia a un mayor desarrollo de diabetes cuando se encuentra lesión en ojos, orejas y cavidad bucal, además de los huesos del cráneo, sin embargo dentro de este análisis se puede observar que la afección principal de la histiocitosis es en huesos del esqueleto apendicular, sin embargo a pesar de que la mayoría se encuentran afectados estos órganos no hay mayor incidencia de diabetes insípida, a pesar de haber recibido el mismo tipo de

quimioterapia que los que si la desarrollaron, por lo que tampoco se encontró un riesgo asociado a esta variable.

No se pudo observar una relación importante sobre el manejo médico ni el número de recaídas de acuerdo a las reportadas en los expedientes, sin embargo las pacientes que tienen resección completa por parte de cirugía no desarrollaron diabetes insípida aun sin requerir quimioterapia; por tanto tampoco se encontró relación en el tipo de tratamiento usado para la HCL ya fuera de primera, segunda o tercera línea, para el desarrollo de la diabetes insípida.

Se encontró una relación importante en los pacientes que desarrollaron diabetes insípida contaban con una enfermedad agregada a diferencia de los niños que no la desarrollaron, por lo que podríamos decir que podría existir como factor de riesgo para desarrollar otra enfermedad principalmente otra deficiencia hormonal o bien que tener otras patologías vuelvan más propensos al desarrollo de diabetes insípida.

Por tanto, se necesita una muestra mayor y mejor seguimiento de los pacientes para monitorizar el tiempo en el que desarrollan la diabetes insípida, además de puntualizar en si existe un factor de riesgo para el desarrollo de la diabetes insípida.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Fechas
Septiembre 2021- Mayo 2022	Revisión bibliográfica
Julio – Septiembre 2022	Revisión de expedientes
Octubre 2022	Análisis estadístico
Noviembre 2022	Análisis de resultados
Noviembre – Diciembre 2022	Correcciones
Junio 2023	Entrega de tesis

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Katherine Barrios, Histiocitosis Congénita De Células De Langerhans, *Biaormrioésdikca*, P2a0t2iñ0o;4ó0,:4m6u4ñ-7o1z.
2. Paediatric Langerhans Cell Histiocytosis Disease: Long-Term Sequelae In The Hypothalamic Endocrine System, Elisa Vaiani, *Hormone Research In Peadiatrics*, 2021;94;9-17
3. Recent Advances In Langerhans Cell Histiocytosis, Akira Morimoto, *Pediatrics International* (2014) 56, 451–461
4. Histiocytic Disorders: Recent Insights Into Pathophysiology And Practical Guidelines, Alexandra Filipovich, 2010 American Society For Blood And Marrow Transplantation 1083-8791/10/161s-001
5. Histiocitosis, *Oncopedia*, Jorge Luis Braier, Md

6. Endocrine Involvement In Pediatric-Onset Langerhans' Cell Histiocytosis: A Population-Based Study, Jean Donadieu, 10.1016/J.Jped.2003.12.030
7. Isolated Langerhans Cell Histiocytosis In The Hypothalamic-Pituitary Region: A Case Report, Zhou Et Al. BMC Endocrine Disorders (2019) 19:143
8. Risk Factors For Diabetes Insipidus In Langerhans Cell Histiocytosis, N. Grois, Md,1* U. Po-Tschger, Pediatr Blood Cancer 2006;46:228–233
9. Diabetes Insípida Central Debida A Histiocitosis De Células De Langerhans, Med Int Méx. 2019 Julio-Agosto;35(4):638-64
10. Diabetes insipidus, Mirjam Crgrist Crain, Nature reviews, Disease primers 2019.
11. Trastornos de la homeostasis hidrica diabetes insipida, secrecion inadecuada de ADH, Sociedad Española de Endocrinología pediátrica, captitulo 26, Emilio barrojo.
12. Late outcomes in children with Langerhans cell histiocytosis, Tin Wai Chow, Chow TW, et al. Arch Dis Child 2017;0:1–6. doi:10.1136/archdischild-2016-312185
13. Central Nervous System Disease in Langerhans Cell Histiocytosis, Nicole Grois, MD, The Journal Of Pediatrics, Copyright a 2010 Mosby Inc. All rights reserved. 10.1016/j.jpeds.2010.03.001

LIMITACIONES DE ESTUDIO

Muestra de pacientes con diabetes insipida pequeña, impide la realizacion de regresion lineal.