



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**PROGRAMA ÚNICO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS  
ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLOXXI  
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA  
DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

***“EDAD DE INCIDENCIA DE LA LEUCEMIA  
AGUDA LINFOBLASTICA PRE B TEMPRANA  
EN NIÑOS DEL DISTRITO FEDERAL”***

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:  
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:**

**DRA. NORMA ERYCA ALATOMA MEDINA**

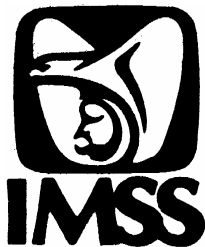
**TUTOR:**

**Dr. Roberto Bernáldez Ríos**

**ASESORES METODOLÓGICOS:**

**D. en C. Juan Manuel Mejía Aranguré**

**M. en C. Manuel Carlos Ortega Alvarez**



**México, D.F.**

**2007**



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  
PROGRAMA ÚNICO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS  
ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLOXXI  
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA  
DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

### *FIRMAS DE AUTORIZACIÓN*

---

***DRA. HERMINIA BENITEZ ARANDA***  
*PRESIDENTE*

---

***DRA. IRINA E. JUÁREZ MUÑOZ***  
*SECRETARIO*

---

***DR. LUIS JUAN SHUM***  
*SINODAL*

---

***DR. ARTURO FAJARDO GUTIÉRREZ***  
*SINODAL*

---

***DR. VOLKMARK WANZKE DEL ANGEL***  
*SINODAL*

MÉXICO D.F.

MARZO 2007

## **COLABORADORES**

**Rodríguez-Zepeda MC, Pérez Saldivar ML, Flores-Lujano J, Del Campo-Martínez MA, Montero-Ponce I, Montero-Ponce I, Franco-Ornelas S, Fernández-Castillo G, Núñez-Villegas NN, Argüelles-Sánchez ME.**

## **FUENTE DE FINANCIAMIENTO**

Este trabajo fue apoyado por el financiamiento del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS FOFOI 2002/089).

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco a **Dios** por sus bendiciones, la fortaleza, paciencia, salud, cada una de las experiencias y por poner en mi camino a tantas personas que han contribuido de forma significativa para poder culminar uno de los objetivos más importantes de mi vida.

A mis Padres y amigos **Pablo Alatoma Calero y María Amparo Medina Honorato** por ser el cimiento y el ejemplo para la superación, sembrar en mí la semilla de la humildad, la sencillez y la comprensión, compartir alegrías y tristezas y enseñarme que se debe mirar siempre hacia adelante sin importar las circunstancias que se presenten.

A mi hermano **Juan Pablo**, por ser amigo y confidente, por darme siempre su apoyo y consejos y ser un ejemplo y motivación para alcanzar cada una de las metas propuestas.

A los médicos del **Honorable Servicio de Hematología: Dr. Roberto Bernáldez, Dra. Herminia Benítez, Dra. María del Carmen Rodríguez, Dr. Luis Juan, Dr. Jorge Alfonso Martín** por sus enseñanzas, amistad, ayuda durante estos dos años de mi carrera, por que cada uno de ellos es parte esencial para mi aprendizaje profesional y como ser humano, en especial a la **Dra. Herminia Benítez** por su confianza y tiempo en todo este proceso, con respeto mi admiración por ser una Gran Señora en todos los aspectos.

Al EQUIPO del área de epidemiología: **Dr. Juan Manuel Mejía, Dr. Manuel Carlos Ortega, Janet, Marylu**, por sus gran apoyo, tiempo y enseñanzas para poder finalizar esta Tesis; en especial por permitirme compartir momentos de tristeza y alegría y sobre todo por su invaluable amistad.

Agradezco a **“mis niños” del Servicio de Hematología:** María Fernanda, Alejandro, Francisco Daniel, Ernesto, Edgar, Jazmín entre otros y a sus padres por la confianza, por compartir cada una de sus sonrisas, lágrimas, juegos y en algunas ocasiones el dolor, muchos de ellos durante la lucha contra el cáncer; en forma muy especial a Arely, Marco Antonio, Azul, Pared, Celia, Hugo, Montserrat, Azul, Iván, Samantha quienes formaron parte de mi formación y me enseñaron a ver el alba con una sonrisa, siempre como si fuese la última vez sin perder la fe y fueron ejemplo de que se debe luchar siempre hasta el último momento. ¡Muchas Gracias!

A todas aquellas personas que no mencioné pero que compartieron experiencias, han sido parte de mi formación y que la distancia no ha logrado alejarme de su apoyo incondicional en todo momento. Aquellas que tuve la dicha de conocer durante estos dos años y permitieron fortalecer una amistad y enriquecer mi conocimiento. ¡Gracias mil!

## INDICE

	<b>Página</b>
RESUMEN.....	1
1. INTRODUCCIÓN.....	3
2. ANTECEDENTES.....	4
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	8
4. OBJETIVO .....	8
5. JUSTIFICACIÓN .....	8
6. METODOLOGÍA .....	9
6.1 DISEÑO .....	9
6.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	9
6.3 POBLACIÓN .....	9
6.4 TAMAÑO DE MUESTRA .....	10
6.5 VARIABLES .....	10
6.6 DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	10
7. RECOLECCIÓN DE LOS DATOS .....	11
8. PLAN DE ANÁLISIS .....	12
9. ASPECTOS ÉTICOS.....	12
10. RESULTADOS .....	13
11. DISCUSIÓN .....	14
12. CONCLUSIONES .....	19
13. REFERENCIAS .....	20
14. TABLAS .....	25
15. FIGURAS.....	28



## RESUMEN

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es una enfermedad clonal del tejido hematopoyético que se caracteriza por la proliferación exagerada, no controlada de células inmaduras de origen linfoblástico, que infiltran la médula ósea (MO). La tasa de incidencia de la LAL varía de acuerdo a las regiones geográficas y la incidencia mayor se observa en el intervalo de edad de 2 a 5 años. El grupo de mayor edad de la LAL se observa de 2 a 5 años y ha sido reportado en los países desarrollados. Se encuentra asociado al inmunofenotipo pre B temprano. En los países subdesarrollados no ha sido reportada la LAL pre B temprana entre este grupo de edad y se piensa que es debido a una frecuencia baja de este inmunofenotipo y a una frecuencia alta del inmunofenotipo de células T.

**Objetivo:** Determinar la tasa de edad de incidencia de la leucemia aguda linfoblástica pre B temprana en niños del Distrito Federal.

**Material y métodos.** *Diseño:* Descriptivo, longitudinal y prolectivo.

Se revisaron los expedientes clínicos y se seleccionaron aquellos que contaban con resultado de inmunofenotipo para su clasificación. Hospitales: Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional “Siglo XXI” y servicio de Hematología del Hospital General del Centro Médico Nacional “La Raza”. Fueron incluidos los niños con diagnóstico de LAL entre 1996 y 2006. *Diagnóstico:* Se realizó diagnóstico de certeza mediante aspirado de MO y el linaje por inmunofenotipo para diferenciar entre las LAL pre-B tempranas y de células T. Para la LAL Pre-B temprana: *HLADR, CD34, CD45, cyCD79a, CD19, CD10, CD22, CD20* y para LAL de células T: *CD7, CD5, CD3*. Se consideraron positivos cuando estos marcadores eran mayores de 20%. *Denominadores:* Población derechohabiente para cada año de estudio, dato obtenido de la Dirección General de Estadística y Censos del IMSS. Se calcularon tasas de incidencia anual promedio para cada año de edad y por sexo. Estas tasas fueron estandarizadas por edad y son presentadas por millón de niños por año.

**Resultados.** Se realizó diagnóstico de LAL en 364 niños del Distrito Federal (DF), 209 hombres (57.4%) y 155 mujeres (42.6%). Los inmunofenotipos se realizaron en el 80.7% de los pacientes. La frecuencia de LAL pre-B temprana fue de 72.8%. La frecuencia de LAL de células T fue de 24.1% (Tabla 1). La edad de mayor frecuencia de la LAL se presentó entre los 2 y 4 años y fue determinado principalmente por la LAL pre-B temprana (Figura 1). La incidencia de LAL de células T fue a los 3 años de edad. La tasa total de

LAL fue de 43.4 niños por millón y fue mayor en niños que en niñas (49.7 *versus* 36.8) (Tabla 2). La tasa de LAL pre B temprana fue de 25.1 niños por millón, mayor en niños que en niñas (29.5 vs. 20.5 niños por millón respectivamente). Para la LAL de células T la tasa fue de 8.6 niños por millón, mayor en niñas que en niños (8.7 VS 8.4).

**Conclusiones:**

Se demostró que al igual que en los países desarrollados en un país en vías de desarrollo como el nuestro la incidencia de LAL se encuentra en el intervalo de 2 a 4 años de edad. La LAL de linaje Pre B temprana ocurrió en mayor porcentaje que la de linaje T. El mayor número de casos de LAL Pre B temprana se observó a los 3 años de edad. La LAL de linaje Pre B temprana en los niños del DF tiene el mismo patrón de distribución que el informado en los países desarrollados.

## 1. INTRODUCCIÓN

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es una enfermedad clonal del tejido hematopoyético que se caracteriza por la proliferación exagerada, no controlada de células inmaduras de origen linfoblástico, que infiltran la médula ósea (MO). El término agudo se refiere al porcentaje de células inmaduras que infiltran la MO y no a la evolución de la enfermedad en el tiempo. Cuando la MO se encuentra infiltrada con más de 30% de células inmaduras, de linaje linfoblástico, se establece el diagnóstico de certeza de la LAL.<sup>1</sup> La LAL constituye la neoplasia más frecuente de la edad pediátrica, desde 30 hasta 42 casos nuevos por año por millón de niños menores de 15 años en los EUA, Canadá, Noruega, Suecia, Finlandia, Alemania, Italia, Inglaterra. En Costa Rica, se ha informado la incidencia más alta, es de 46 niños menores de 15 años por año por millón. Desconocemos la edad máxima en países en vías de desarrollo, por ejemplo en El Salvador la frecuencia es intermedia (34.2 por millón de niños) entre los países de Latinoamérica, pero tampoco existe información acerca de la edad máxima de LAL. En la Ciudad de México la incidencia es de 44.9 por año por millón en menores de 15 años residentes en la Ciudad de México y derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), pero no disponemos de datos sobre la tasa de incidencia de edad en niños residentes de esta Ciudad y derechohabientes del IMSS.<sup>2,3,4,5</sup>

La LAL es una enfermedad clínica y biológicamente diversa.<sup>6</sup> La incidencia de LAL en niños varía de acuerdo a los diferentes estudios realizados. La diversidad geográfica y racial influye en la aparición de la LAL en niños. La tasa de incidencia máxima en los países desarrollados ha sido entre 2 y 5 años de edad.<sup>7</sup> Esta incidencia ha sido una característica exclusiva de la LAL de células precursoras de linaje B; sin embargo, esta incidencia no ha sido demostrada en los países en vías de desarrollo.<sup>2,3,7</sup> Las curvas de distribución de la edad sugiere que los factores de riesgo operan a muy temprana edad y posiblemente antes o durante la concepción.<sup>8</sup> Si esta distribución es diferente entre los países desarrollados a aquellos en vías de desarrollo es posible que estén involucrados distintos factores en la presentación de la enfermedad o que la exposición a esos factores de riesgo se presente en un periodo diferente en la vida de los niños de los países en vías de desarrollo.<sup>8,9</sup>

## 2. ANTECEDENTES

La LAL es la neoplasia más frecuente de la edad pediátrica. No se conoce la causa por la que se presenta esta enfermedad, pero existen numerosas investigaciones que relacionan los factores ambientales, genéticos, las substancias tóxicas para la MO como los derivados del benceno, las radiaciones ionizantes, las infecciones virales y las inmunodeficiencias como los factores de riesgo o predisponentes.<sup>6,8</sup>

Desde el punto de vista biológico los linfoblastos (células inmaduras de linaje linfoide) expresan diversidad morfológica, histoquímica, inmunológica y citogenética<sup>1,10</sup> que influyen en la capacidad de respuesta a la quimioterapia y en la posibilidad de curación y permiten clasificar la enfermedad en grupos de riesgo: riesgo habitual (o estándar), alto riesgo (intermedio o medio) y muy alto riesgo.<sup>1,11,12,13</sup> La edad y la cuenta de leucocitos al diagnóstico es un fuerte indicador pronóstico del resultado, principalmente entre los pacientes con LAL de precursores de linaje B. En este subgrupo, una edad de 1 a 9 años y una cuenta de leucocitos menor de 50,000/mm<sup>3</sup>, usualmente definen la enfermedad de riesgo estándar.<sup>10,12,14</sup>

El grupo Franco-Americano-Británico (FAB) desde 1973 clasifica a la LAL de acuerdo a su morfología en L1, L2, y L3. El diagnóstico histoquímico se realiza mediante tinciones especiales. Los linfoblastos contienen gránulos de glucógeno en el citoplasma y se tiñen de rojo con el PAS (ácido peryódico de Schiff) en 70% de los casos, pero no permite distinguir entre linfoblastos de linaje T o B, en cambio la tinción con fosfatasa ácida es positiva en 79% de los casos de LAL con inmunofenotipo T.<sup>1,12,13</sup>

El diagnóstico citogenético determina las anormalidades numéricas (ploidias) y reordenamientos estructurales (translocaciones, inversiones o deleciones). La hiperdiploidia (más de 50 cromosomas por célula leucémica) está asociada a buena respuesta a la quimioterapia, así como hipodiploidia (menor de 45 cromosomas por célula leucémica) a pobre respuesta.<sup>1,12</sup>

El inmunofenotipo es la expresión de los antígenos citoplasmáticos o de membrana que pueden ser detectados con anticuerpos monoclonales permitiendo determinar la maduración y el linaje T o B de los linfocitos; es parte esencial para el diagnóstico de leucemia y sirve para determinar el tratamiento y conocer a futuro el impacto en la sobrevida libre de enfermedad (SLE).<sup>12,15.</sup>

A partir de 1975 George Kohler y Cesar Milstein, en el Reino Unido, describieron un sistema para obtener anticuerpos específicos puros y con ello el descubrimiento de los anticuerpos monoclonales, permitiendo el desarrollo del sistema internacional para clasificar los antígenos de diferenciación del leucocito humano. Todos estos anticuerpos monoclonales que reaccionan con el mismo epítoto antigénico son asignados al mismo número de “clusters o grupos de diferenciación” o CD.<sup>16</sup> A partir de entonces se ha podido clasificar el inmunofenotipo de la LAL mediante la determinación de antígenos de superficie celular, que se relacionan con el comportamiento biológico de la enfermedad y provee datos acerca de la diferenciación y maduración de linfocitos B y T, y permite conocer el pronóstico y decidir la intensidad de la quimioterapia de acuerdo a los protocolos establecidos.<sup>16-18</sup> El blasto representa la expansión neoplásica de la clona de células que expresan características fenotípicas de los antígenos de superficie celular.<sup>16,18,19</sup>

La LAL de células B es el subtipo más común (80 a 85% de los casos) de LAL en la población pediátrica. La clasificación se basa en la diferenciación de los estadios de las células B con significancia pronóstica. Las células precursoras de tipo B o LAL de linaje B se definen mediante la expresión CD79a, CD22, CD19, HLA-DR, CD10 (caLLA) y otros antígenos como CD 20. Ochenta por ciento de la LAL de precursoras de células B expresan el antígeno CD10 (caLLA), relacionado con un pronóstico favorable. En lactantes, la negatividad de caLLA está relacionada con anomalías en el brazo largo del cromosoma 11 banda 2 región 3 (11q23), especialmente la t(4:11) y falla de respuesta a los tratamientos.<sup>14-</sup>

21

Existen tres grandes subtipos de LLA de linaje B:

- A) Pre-B temprana
- B) Pre-B (presencia de inmunoglobulina citoplásmica).
- C) Células B (presencia de inmunoglobulina de superficie de tipo mu de cadenas pesadas, sin cadenas ligeras kappa o lambda).<sup>13,18,19</sup>

Aproximadamente 75% de los pacientes con LLA de linaje B, expresan el fenotipo pre B temprano y tienen mejor pronóstico. Los blastos de esta estirpe celular corresponden por morfología a L1 o L2 de la clasificación FAB, son parcialmente positivos a CD34 y a marcadores linfoides inmaduros HLA-DR y TdT y se asocian a un pronóstico favorable. Las células leucémicas de pacientes con LLA pre-B, contienen inmunoglobulina citoplásmica (cIg), una etapa intermedia de células B diferenciadas. El 25% de los pacientes de LLA pre-B, tienen el desplazamiento t(1;19). El 3% de los pacientes presentan pre-B LLA, expresión transicional de la superficie de la inmunoglobulina de cadena pesada sin cadena liviana, sin implicación del gen C-MYC o morfología L3. Los pacientes con este fenotipo, responden bien a la terapia utilizada para las células B precursoras de LAL. Aproximadamente el 2% de los pacientes presentan LAL con células B (expresión Ig de superficie generalmente con morfología FAB L3 y desplazamiento del gen c-myc). La LAL de células B es una manifestación sistémica del linfoma no Hodgkin de Burkitt y del similar a Burkitt, y su tratamiento es completamente diferente del de otras formas de LAL infantil.<sup>1,13,19</sup>

La LAL de células T corresponde al 15% de las LAL; se define mediante la expresión de los antígenos CD2, CD7 (marcador de superficie más sensible), CD5, o CD3 (marcador más específico), relacionado con características clínicas como: género masculino, edad mayor de 9 años, leucocitosis y masa mediastinal y por lo tanto un mal pronóstico. A nivel mundial se reporta que el 12% de los niños recién diagnosticados con LAL presentan el fenotipo de células T; estos niños con terapia apropiada intensiva, tienen resultados similares a aquellos con LLA de precursores B. En EUA y de forma similar en El Salvador, más del 80% de los niños presentaron LAL de linaje B y el 5% LAL de células T, esta proporción es menor que la reportada en otros países. En un estudio realizado en niños con

LAL en Argentina, el 18.5% correspondió a LAL de células T, así como el 18% reportado en otro estudio realizado en St. Jude Children`s Research Hospital.<sup>3,7,11,12,17,18,19,22</sup>

Los estudios realizados para evaluar la frecuencia de LAL por inmunofenotipos presentaron al menos tres limitantes:

1. El número de casos evaluados es pequeño.
2. Los casos evaluados no representaron la base poblacional del lugar de donde se realizaron los estudios.<sup>6,7,22</sup>
3. La distribución de edad fue evaluada únicamente a través de frecuencias simples y no ha a través de tasas de incidencia.<sup>6,7,23</sup>

No hay información de la incidencia de la edad máxima de la LAL en países en vías de desarrollo que superen las limitantes mencionadas y no hay reportes acerca de la incidencia de la edad de la LAL en relación al inmunofenotipo por lo que se requieren estudios que superen estas tres limitantes, para identificar la frecuencia e incidencia de los diferentes inmunofenotipos de LAL, que permitirán planear estrategias de tratamiento que conlleven a una disminución de la mortalidad por estos padecimientos.

### **3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la tasa de incidencia de la leucemia aguda linfoblástica de acuerdo con la edad pediátrica y su relación con el inmunofenotipo en el Distrito Federal?

### **4. OBJETIVO**

Determinar la tasa incidencia de la edad máxima de la leucemia aguda linfoblástica pre-B temprana en niños del Distrito Federal.

### **5. JUSTIFICACIÓN**

La LAL es la entidad neoplásica más frecuente en el niño y tiene un alto potencial de curación. En diversas partes del mundo la frecuencia de la LAL se ha incrementado. El Distrito Federal (DF) representa una de las tasas más altas del mundo (58.1 casos por millón por año en menores de 15 años de edad). La tasa de incidencia de LAL en niños varía de un país a otro, esa variabilidad es más notable para la LAL pre B temprana con una tasa de incidencia máxima entre los 2 y 5 años de edad reportada por países desarrollados, en los países subdesarrollados no se ha reportado esta tasa de edad para la LAL para niños menores de 5 años. Se ha propuesto que se debe a la baja frecuencia de las LAL pre B tempranas y a la presencia de factores de riesgo como un alto número LAL de células T. Sin embargo se desconocen las tasas por grupos de edad por inmunofenotipo para niños del DF.



## 6. METODOLOGÍA

### 6.1 DISEÑO

\* Descriptivo, longitudinal y prolectivo

Se revisaron y seleccionaron aquellos expedientes que contaban con resultado de inmunofenotipo para su clasificación.

### 6.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- ❖ Niños derechohabientes del IMSS atendidos en el servicio de Hematología pediátrica y residentes en el DF, con diagnóstico de certeza de LAL e inmunofenotipo y edades comprendidas entre 1 mes y 14 años 11 meses.

### 6.3 POBLACIÓN

Niños derechohabientes menores de 1 mes y mayores de 15 años de edad de dos hospitales: el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional “Siglo XXI” y el Hospital General del Centro Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social y residentes del DF.

Se creó una base de datos para registrar la edad, sexo, lugar de residencia y año del diagnóstico. Los casos de LAL fueron clasificados de acuerdo al inmunofenotipo;<sup>2,10</sup> solo se incluyeron en este análisis las LAL precursoras de células B y de células T de la siguiente forma:

1) **LAL pre-B tempranas:** *CD19+*, *HLADR+*, *cyCD22+*, *CD10+*, *TdT+*, *CD20+/-*, *cyCD79a+*, *CD34+* .

2) **LAL de células T:** *CD19-*, *CD22-*, *CD79a-*, *CD7+*, *CD5+*, *cyCD3+*, *clgu-* *slg-*.

## 6.4 TAMAÑO DE MUESTRA

Se incluyeron todos los niños y adolescentes hasta de 14 años con diagnóstico de certeza de LAL atendidos en el servicio de Hematología pediátrica del 1 de enero de 1996 al 31 de diciembre de 2006 residentes en el DF que contaron con resultado de inmunofenotipo para su clasificación. En todos los casos el diagnóstico fue confirmado con frotis de aspirado de médula ósea y pruebas de histoquímica: mieloperoxidasa, reacción de sudan negro, esterasas, ácido periódico de Schiff (PAS) y fosfatasa ácida para diferenciar los diferentes tipos de leucemia.

## 6.5 VARIABLES

### a) Dependientes:

- **Edad**
- **Sexo**

### b) Independientes:

- **Tipo inmunológico**

Las variables se clasificaron de esa manera por que se considera que la edad y el sexo a pesar de no ser un estudio de causalidad, la literatura reporta que dependiendo del inmunofenotipo, la LAL se presentará a cierta edad determinando la incidencia máxima.

## 6.6 DEFINICIÓN DE VARIABLES

a) **Edad:** Los pacientes se clasificaron de acuerdo a cada año de edad.

**Escala de medición:** Razón

b) **Sexo:** Masculino y femenino

**Escala de medición:** Nominal

**c) Tipo inmunológico:**

***Linaje B***

1. **Pre-B temprana:** los marcadores positivos son: HLA-DR, CD34, TdT CD19, CD22, CD79, CD10
2. **Pre-B:** Los marcadores positivos son: HLA-DR, CD 10, CD19, CD20, CD22, CD79, cadenas mu

***Linaje T***

1. **Linaje T:** Los marcadores positivos son: TdT, CD2, CD3, CD5, CD7.

Se consideraron positivos cuando cada uno de estos marcadores se encontró por arriba de 20% en los blastos de la médula ósea.<sup>2,10</sup>

**Escala de medición:** Nominal: positivos - negativos

## **7. RECOLECCIÓN DE LOS DATOS**

El estudio se realizó con la identificación de los casos de los Hospitales del IMSS: Hospital de Pediatría CMN siglo XXI y CMR “La Raza” en diciembre de 2006 y concluyó en febrero del 2007.

Se realizó una búsqueda en cada una de las bases de datos existentes desde 1996 en los Hospitales participantes, fecha en que inició el registro de todos los casos nuevos de niños con leucemia. Estas bases fueron realizadas para la recolección de datos al diagnóstico de cada uno de los pacientes e incluyen nombre, número de afiliación, edad, sexo, fecha del diagnóstico, porcentaje de anticuerpos monoclonales y clasificación la LAL por inmunofenotipo.

## **8. PLAN DE ANÁLISIS**

Promedio anual de la tasa de incidencia (TIAP): fue calculado por sexo y el total para todo el periodo de estudio. Fue calculado utilizando el total de los casos encontrados en el periodo de estudio como numerador y el denominar fue obtenido por promedio de las poblaciones encontradas en cada año del estudio.

Tasas estandarizadas por edad a través de método directo con la población estándar a nivel mundial (OMS),<sup>24</sup> con la tasa de incidencia anual y el promedio anual de la tasa de incidencia reportada por millón de niños menores de 15 años. Método de Imputación: para igualar la frecuencia de la edad, sexo e inmunofenotipos realizados

Los denominadores fueron obtenidos de la Coordinación de Planeación e Información Médica del IMSS, fuente informativa gubernamental que calcula toda la población con acceso a recibir atención médica por el IMSS.<sup>24</sup> Esta información es actualizada cada año por el IMSS.

Se utilizó el método de imputación con los criterios de edad, sexo e inmunofenotipo para igualar la frecuencia de inmunofenotipos obtenidas de Hospital de Pediatría CMN siglo XXI (80.6%) y CMR “La Raza” (63.4%).

Se utilizó Microsoft Office Excel para el cálculo y estandarización de tasas y el paquete estadístico SPSS versión 14.0.

## **9. ASPECTOS ÉTICOS**

Contempla los postulados de la declaración de Helsinki para la investigación en humanos. Los procedimientos que se refieren a este trabajo corresponden a un estudio sin riesgo. Por otra parte se guardó la privacidad de cada uno de los pacientes y los datos recolectados; se utilizó solo para los fines de este proyecto, sin atentar contra la integridad del enfermo.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital de Pediatría del CMN SXXI con el número de registro: 2002/718/016

## 10. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio fueron diagnosticados 364 niños con LAL derechohabientes del IMSS y residentes del DF, 209 hombres (57.4%) y 155 mujeres (42.6%). Los niños diagnosticados en Hospital de Pediatría CMN siglo XXI fueron 259 y en CMR “La Raza” 115. Los inmunofenotipos realizados en CMR “La Raza” fueron 73 (63.4%) y en Hospital de Pediatría CMN siglo XXI 209 (80.6%). La frecuencia de LAL pre B temprana fue de 72.8% (214 niños) y la frecuencia de LAL de células T fue de 24.1% (71 niños). (Tabla 1)

La edad de mayor frecuencia de la LAL en general se presentó a los 3 años de edad (Figura 1 y 2), fue determinado principalmente por la LAL pre B temprana; La LAL de células T mostró una incidencia máxima también a los 3 años de edad. También se observa incremento en la incidencia de la LAL pre B temprana entre los 6 y 7 años y a los 9 años de edad; sin embargo esta es menor que la reportada a los 3 años de edad (Figura 2 y 3). La incidencia máxima de la LAL a los 3 y 6 años fue relacionada LAL pre B temprana. (Figura 1 y 3)

La tasa total de LAL fue de 43.4 niños por millón y fue mayor en niños que en niñas (49.7 *versus* 36.8). La tasa de LAL pre B temprana fue de 25.1 niños por millón, mayor en niños que en niñas (29.5 *versus* 20.5 niños por millón respectivamente). Para la LAL de células T la tasa fue de 8.6 niños por millón, mayor en niñas que en niños (8.7 *versus* 8.4). (Tabla 5)

Se utilizó el método de imputación para igualar la frecuencia de inmunofenotipos obtenida del Hospital de Pediatría CMN siglo XXI (80.6%) y CMR “La Raza” (63.4%). La tasa de LAL pre B temprana mediante imputación fue de 28.1 niños por millón, mayor en niños que en niñas (33.7 *versus* 22.2 niños por millón respectivamente). Para la LAL de células T mediante imputación la tasa fue de 9.6 niños por millón, mayor en niñas que en niños (9.5 *versus* 9.8). (Tabla 5) Durante el periodo de estudio en el grupo de hombres menores de 1 año de edad, no se reportan casos de LAL pre B temprana. No hubo diferencia entre las frecuencias reales reportadas y las obtenidas mediante imputación.

## 11. DISCUSIÓN

Este es el primer estudio que reporta las tasas de incidencia por edad por tasas en la LAL en niños del DF, también es el primer estudio donde se reportaron las tasas de incidencia máxima de edad por inmunofenotipo (pre B temprana y células T).

Hay algunos puntos del presente estudio que deberían ser enfatizados. La inclusión de los Hospitales anteriormente mencionados garantiza que todos los niños diagnosticados con leucemia durante el periodo de estudio fueron incluidos. Esto es debido a que en el DF, el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional “Siglo XXI” y el Hospital General del Centro Médico Nacional “La Raza” son los únicos hospitales del IMSS que atienden los niños con leucemia. Pudo haber un subregistro de los casos debido a que algunos podrían no haber sido diagnosticados (por ejemplo: pacientes fallecidos antes de que el diagnóstico de la leucemia se confirmara).

En la Ciudad de México, hay varias instituciones fuera del sistema del IMSS que atienden niños con cáncer, particularmente leucemia. Sin embargo, tales instituciones privadas representan un gasto económico elevado para la familia del paciente, en que el tratamiento para leucemia dura varios años, con la posibilidad de gastar alrededor de \$65,000 dólares.<sup>24</sup> Por lo que es menos probable que la familia de un niño con leucemia que tiene acceso al servicio ofrecido por el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional “Siglo XXI” y el Hospital General del Centro Médico Nacional “La Raza” opte por una institución privada costosa. Por esta razón, pensamos que los casos en la Ciudad de México podrían no estar subestimados.

Para la validez de las mediciones, fue utilizado el criterio morfológico recomendado internacionalmente y todas las mediciones fueron realizadas por personal altamente especializados en el diagnóstico y manejo de niños con leucemia.<sup>7,25</sup> El panel de anticuerpos monoclonales para realizar el diagnóstico de la LAL pre B temprana y de

células T fue el utilizado en diferentes trabajos a nivel internacional.<sup>7,26,27,28,29</sup> Todos los anticuerpos monoclonales utilizados en este estudio fueron incluidos en la primera y la segunda conferencia Latinoamericana para el consenso por inmunofenotipo de la leucemia<sup>7,29,30</sup> y por los estudios realizados por Graves<sup>7</sup> acerca de la distribución geográfica de los subtipos de la LAL, que es un parámetro para asegurar la calidad del estudio<sup>7</sup>. En este estudio la LAL de células T no fue dividida en subgrupos para la diferenciación por inmunofenotipo por que esa subdivisión no ha sido clínicamente utilizada.<sup>20</sup>

Fue posible realizar inmunofenotipo en el 80.7%, lo cual corresponde a un porcentaje adecuado considerando lo siguiente: los grupos de los países desarrollados han podido clasificar solo entre el 45.1% y el 77%,<sup>7,21,27,31</sup> el Children Cancer Group entre 1982 y 1991, reportó una frecuencia de inmunofenotipos de 45.1%,<sup>21</sup> en el Hospital St. Jude Children's Research en Memphis, de 856 pacientes estudiados solo se contó con el inmunofenotipo de 549 (64.1%); en el Reino Unido se pudo clasificar solo el 73.9% de sus casos por inmunofenotipo,<sup>27</sup> el protocolo IX para LAL del Medical Research Council United Kingdom clasificó el 77%.<sup>31</sup> En los países Nórdicos la frecuencia de los casos no clasificados han disminuido, entre 1982 a 1985 fue de 13.7% y en el periodo de 1998 a 2001 de 0.6%.<sup>7,31</sup> En el segundo reporte del Collaborative Group Study, reconocieron que los datos de los países en vías de desarrollo no fueron muy precisos, pero ellos tenían menos información.

La frecuencia de la LAL pre B temprana en el mundo ha sido reportada entre el 60 y 65%.<sup>(20)</sup> En el Children's Cancer Group, fue reportada una frecuencia del 54.1%, el dato es importante por que en este estudio fueron incluidos los niños de origen Hispano;<sup>32</sup> sin embargo, en el DF la frecuencia de la LAL pre B temprana fue de 72.8%, cifra que esta dentro del rango mencionado anteriormente<sup>20</sup> y es menor que la reportada en Inglaterra o en los países Nórdicos (alrededor de 78 a 90.1%).<sup>7,31,33</sup> Por otro lado esta frecuencia difiere poco de otras reportadas en la Ciudad de México, de 74.6% y de 83.9%,<sup>28,34</sup> pero esos datos fueron obtenidos de un solo Hospital que atiende a pacientes de toda la Republica Mexicana.

Entre los caucásicos, la frecuencia de la LAL de células T ha sido reportada de 9% a 21.7%,<sup>7</sup> mientras que en negros africanos e indios Mapuche la frecuencia fue de 35.3 a 60%.<sup>7</sup> En el DF la frecuencia fue de 24.1%, lo cual corresponde a un promedio entre caucásicos y negros africanos; fue mayor que la frecuencia reportada en dos estudios en México, 9.4%.<sup>28,34</sup> Sin embargo, como ya se comentó estos dos estudios no fueron obtenidos de una base poblacional y reportan la experiencia de una sola Institución en México. Frecuencias similares a la reportada en el Distrito Federal fue la reportada en un hospital de Cuba 23.4%, Bulgaria, 28%<sup>35</sup> y 27.8% en el Children Cancer Group.<sup>32</sup>

En este estudio las tasas más altas de la LAL son reportados a los 2 y 3 años de edad, que corresponde a una tasa de 82 niños por millón. La tasa de incidencia máxima de la LAL se encuentra entre los 2 y 5 años de edad.<sup>7</sup> Esta incidencia de edad ha sido reportado principalmente en la LAL pre B temprana.<sup>7</sup> En los países Nórdicos también se encontró la incidencia máxima de LAL pre B temprana a los 3 años de edad.<sup>31</sup> En el DF se identificó una edad máxima entre los 2 y 4 años. La tasa de incidencia máxima de edad para los 2 y 4 años de edad fue muy claro y mayor en los niños que en las niñas. La tasa para los 3 años de edad fue mayor que el descrito en países desarrollados (Figura 2 y 3), en los países Nórdicos se reportó una incidencia máxima de 110 por millón de niños aproximadamente, mientras que en todos los niños del DF fue 85.2 por millón y para los niños varones del D.F. 118.8 por millón.

La tasa máxima de LAL ha sido reportada en niños de origen Hispano sobre todo en el grupo de menores de 4 años de edad (California, Florida, Costa Rica, México). Es notable que el promedio anual de la tasa de incidencia máxima de la LAL en niños del DF es muy alta (82.4 por millón en niños).<sup>39</sup> Sin embargo, el promedio anual de la tasa de incidencia para Hispanos residentes en Florida para el grupo de 0 a 4 años de edad es de 87.6 por millón, la cual para nuestro conocimiento es la cifra mayor reportada en la literatura. La razón por la cual esta tasa de incidencia es muy alta en la población de origen Hispano se desconoce.<sup>7,36</sup>



El grupo de edad de LAL encontrado en el DF contrasta con lo reportado de que en los países no desarrollados el grupo de edad entre 2 y 5 años no se ha encontrado.<sup>7</sup> Este grupo de edad fue observado en niños caucásicos blancos en los EUA hasta los años 40's, en niños negros estadounidenses hasta los 60's y en Japón hasta los 70's. En niños estudiados atendidos en la Ciudad de México entre 1980 a 1992, la frecuencia de de edad encontrada para la LAL fue de 2 a 4 años de edad,<sup>15</sup> y en niños atendidos en una sola institución durante el periodo de 1987 a 1995 en la Ciudad de México entre los 2 y 5 años de edad.<sup>34</sup> En esos dos estudios previos solo fueron reportadas frecuencias de los casos y las tasas no fueron calculadas, por que sus casos no fueron solo de la Ciudad de México.

La tasa de incidencia máxima de edad para la LAL pre B temprana en niños del DF está entre el rango reportado de 2 a 5 años de edad. Sin embargo la mayor tasa de incidencia fue de 85.2 niños por millón en el DF, esas tasas están por debajo de lo reportado en otros países, tales como Dinamarca, Nueva Zelanda y Finlandia, pero la tasa de incidencia en niños del DF es similar a las tasas de Noruega.<sup>31,38</sup> Es importante enfatizar que la edad de incidencia de las LAL de células T en niños mexicanos del DF fue a los 3 años, sobre todo en varones (tasa de incidencia de 29 por millón en niños), en los países Nórdicos la mayor tasa de incidencia fue encontrada a los 5 años de edad, con una tasa de incidencia de 8 por millón, aproximadamente.<sup>31</sup>

La tasa máxima de edad de la LAL en niños reportada en este estudio, en especial la obtenida para LAL pre B temprana origina diversas hipótesis. Es una consecuencia de la respuesta anormal a una infección común y esta infección por si misma puede ser de menor patogenicidad e inusual, y los factores genéticos o susceptibilidad pueden influir en la respuesta anormal principalmente de la leucemia inclusive desde la vida fetal.<sup>23,36</sup> Hay evidencia de que las translocaciones cromosómicas son frecuentemente el evento inicial en la leucemia, ocurriendo prenatalmente durante el desarrollo fetal.<sup>6</sup> En un estudio reciente se probó la hipótesis de Greaves de que el aislamiento inmunológico en la infancia incrementa el riesgo de LAL de precursores B común responsable de la tasa de incidencia máxima de edad de la LAL en los niños de 2 a 5 años. La conclusión fue que la actividad social con

otros lactantes y niños durante los primeros meses de vida protegen contra el subsecuente riesgo de la LAL, pero el efecto fue menos pronunciado entre los casos diagnosticados de 2 a 5 años de edad que en niños mayores y no fue exclusivo de la LAL de precursores B común.<sup>6,7,36</sup> Por otro lado, en otro estudio se ha reportado una incidencia máxima similar (2 a 4 años de edad) en diferentes grupos étnicos en los EUA, considerando que en ese país, hispanos y negros son similares socioeconómicamente; los datos en la actualidad no apoyan la idea de que esta tasa de incidencia es mayor a mejor nivel socioeconómico.<sup>37</sup> Este aspecto coincide con los datos del presente estudio, por que México es considerado un país en vías de desarrollo.

Finalmente, algunos autores<sup>3</sup> coinciden en lo dicho de que cierta edad se asocia a tasas de incidencia de los diferentes tipos de LAL en niños y puede reflejar el curso normal del máximo estrés proliferativo en la población de precursores linfoides y paralelo a muchos otros tumores pediátricos que influyen en el tipo celular proliferando rápidamente a edades tempranas. Igualmente este grupo de edad en la LAL podría señalarnos el grado de susceptibilidad para la enfermedad o para los agentes carcinogénicos por un lado y por otro lado el grado o la velocidad de proliferación de los linfocitos. Nosotros podríamos señalar una hipótesis: la incidencia máxima de edad a los 3 años de edad en la LAL podrían ser el reflejo del grado intermedio de susceptibilidad tanto para la enfermedad como de la exposición a agentes carcinogénicos; así como el tiempo normal de mayor proliferación de los linfocitos biológicamente determinado; la LAL ocurre por que en ese mismo tiempo hubo una exposición a uno o más factores que fueron capaces de desarrollarla. Los casos de LAL en niños menores de 2 años podrían ser el reflejo de una alta susceptibilidad a la enfermedad o un alto nivel de exposición a los agentes carcinogénicos, y/o deberse a la presencia de algunos factores que fueron capaces de incrementar la proliferación de los linfocitos. Los casos en los niños mayores de 5 años de edad, pueden reflejar una menor susceptibilidad para la enfermedad o un menor nivel de exposición a los agentes carcinogénicos y posiblemente estos casos necesiten la participación de muchos factores que podrían incrementar la proliferación de los linfocitos y todos esos factores necesiten ser sumados para que un niño desarrolle LAL.

## 12. CONCLUSIONES

Se demostró que al igual que en los países desarrollados en un país en vías de desarrollo como el nuestro la incidencia de LAL se encuentra a los 3 años de edad. La LAL de linaje Pre B temprana ocurrió en mayor porcentaje que la de linaje T, con una incidencia máxima a los 3 años de edad para ambos grupos.

El inmunofenotipo que predominó fue pre B temprano y predominó en varones, con ausencia de casos en varones menor de 1 año de edad, por el contrario la LAL de células T predominó en mujeres.

La LAL de linaje Pre B temprana en los niños del DF tiene el mismo patrón de distribución que el informado en los países desarrollados.

No fue posible clasificar el 3% de las LAL por no contar con un mayor número de marcadores, y que probablemente correspondan a LAL pre B debido a que no se cuenta con inmunoglobulinas citoplasmática e intracitoplasmática para clasificarlas correctamente.

### 13. REFERENCIAS

1. Pui CH, Evans WE. Drug therapy: treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2006;354:166-178.
2. Bonilla M, Moreno N, Marina N, de Reyes G, Shurtleff SA, Downing JR, et al. Acute lymphoblastic leukemia in a developing country: preliminary results of a nonrandomized clinical trial in El Salvador. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22: 495-501.
3. Mejía-Aranguré JM, Bonilla M, Lorenzana R, Juárez-Ocaña S, De Reyes G, Pérez-Saldivar ML, et al. Incidence of leukemias in children from El Salvador and Mexico City between 1996 and 2000: Population-based data. *BMC Cancer* 2005;5:33.
4. Juárez-Ocaña S, González-Miranda G, Mejía-Aranguré JM, Rendón-Macías ME, Martínez-García MC, Fajardo-Gutiérrez A. Frequency of cancer in children residing in Mexico City and treated in the hospitals of the Instituto Mexicano del Seguro Social (1996-2001). *BMC Cancer* 2004;4:50.
5. Mejía-Aranguré JM, Flores-Aguilar H, Juárez-Muñoz I, Vázquez-Langle J, Games-Eternod J, Pérez-Saldivar ML, et al. Age of onset of different malignant tumors in childhood. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2005;43: 25-37.
6. Greaves M. Science, medicine and the future childhood leukemia. Clinical review. *BMJ* 2002;324:283-287.
7. Greaves MF, Colman SM, Beard MEJ, Bradstock K, Cabrera ME, Chen PM, Jacobs P, et al. Geographical distribution of acute lymphoblastic leukaemia subtypes: second report of the collaborative Group Study. *Leukemia* 1993;7:27-34.

8. Draper GJ, Kroll ME, Stiller CA. Childhood Cancer. *Cancer Surv* 1994;19/20:493-515.
9. Mejía-Aranguré JM, Ortega-Álvarez MC, Fajardo-Gutiérrez A. Epidemiología de las leucemias agudas en niños. Parte I. *Rev Med IMSS* 2005;43:323-333.
10. Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. *N Eng J Med* 1998;339:605-15
11. Law GR, Parslow RC, Roman E. Childhood cancer and population mixing. *Am J Epidemiol* 2003;158:328-336.
12. Rivera LR. La importancia de los factores pronósticos en leucemia aguda linfoblástica (LAL) de la población pediátrica en un país en vías de desarrollo. *Rev Inst Nal Cancerol Méx* 2000;46:260-266.
13. Pui CH. Childhood leukemias. *N Engl J Med* 1995;332:1618-1630.
14. Marsán-Suárez V, Macías-Abraham C, Rivero-Jiménez R, Sánchez-Segura M, Socarrás-Ferrer B, Gramatages-Ortiz A, et al. Inmunofenotipaje y supervivencia global de pacientes pediátricos con leucemias agudas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2002;18: 34-40.
15. Ries L, Smith MA, Guiney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents united states SEER program 1975-1995. *J Natl Cancer Inst* 1997:17-36.
16. Llewlyn MB, Hawkins RE, Russel SJ. El descubrimiento de los anticuerpos monoclonales. *BMJ (edición española)*1993;1:45-48.

17. Riley RS, Massey D Jackson CC, Idowa M, Romagnoli G. Immunophenotypic analysis of acute lymphocytic leukaemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002;16:245-299.
18. Mhaweche P, Buffone GJ, Khan SP, Gresik V. Cytochemical staining and flow cytometry methods applied to the diagnosis of acute leukemia in the pediatric population; an assessment of relative usefulness. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23:89-92.
19. Weir EG, Borowitz MJ. Flow cytometry in the diagnosis of acute leukemia. *Semin Hematol* 2001;38:124-138.
20. Campana D, Behm FG. Immunophenotyping of leukemia. *J Immunol Methods* 2000;243: 59-75.
21. Pui CH, Cheng Ch, Leung W, Rai SN, Rivera GK, Sandlund JT, et al. Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2003;349: 640-649.
22. Morris JA. The age incidence of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Med Hypoth* 1991;35:4-10.
23. Greaves MF. Aetiology of acute leukaemia. *Lancet* 1997;349: 344-349.
24. Población adscrita a medico Familiar. México D.F. Coordinación de Planeación e información médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, México; 1996, 1997, 1998, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006.

25. Kramárova E, Stiller CA, Ferlay J, Parkin DM, Draper GJ, Michaelis J, et al, editors. International clasification of childhood Cancer 1996. Lyon, France: IARC Technical Report No. 29 1996.
26. Fajardo- Gutiérrez A, Navarrete – Martínez A, Reinoso-García M, Zarzosa-Morales ME, Mejía-Arangurú JM, Yamamoto Kimura LT. Incidente of malignant neoplasmas in children attending social security hospitals in México City. *Med. Pediatric Oncol* 1997;9: 208-212.
27. Hann IM, Richards SM, Eden OB, Hill FGH. Analysis of immunophenotype of children treated of the Medical Research Council United Kingdom Acute Lymphoblastic Leukaemia trial XI (MRC UKA LLXI). Medical Research Council Childhood Leukaemia Working Party. *Leukemia* 1998;12:1249-1255.
28. Paredes-Aguilera R, Romero-Guzmán L, López-Santiago N, Burbano-Cerón L, Camacho-Del Monte O, Nieto-Martínez S. Flow cytometric analysis of cell-surface and intracellular antigens in the diagnosis of acute leukemia. *Am J Hematol* 2001;68: 69-74.
29. Mc Kinney PA, Alexander FE, Cartwright RA, Scott CS and Staines A. Acute lymphoblastic leukaemia incidence in the UK by immunophenotype. *Leukemia* 1993;7:1630-1634.
30. Ruiz-Argüelles A, Duque RE, Orfao A. The first Latinoamerican consensus conference for the immunophenotyping of leukemia. *Rev Invest Clin* 1997;49: 317-322.
31. Hjalgrim LL, Rostgaard K, Schmiegelow K, Söderhall S, Kolmannskog S, Vetterranta K, et al. Age-and sex-specific incidence of childhood leukemia by immunophenotype in the Nordic countries. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1539-1544.

32. Buckley JD, Buckley CM, Ruccione K, Sather MJ, Waskerwitz WG, Woods WG, et al. Characteristics of childhood acute lymphoblastic leukemia. Analysis by immunophenotype. The Children's Cancer Group. *Leukemia* 1994;8:856-864.
33. Mc Nally RJ, Birch JM, Taylor GM. Incidence of childhood precursor B-cell acute lymphoblastic leukaemia in north-west England. *Lancet* 2000;356:485-486.
34. Paredes-Aguilera R, Romero-Guzmán L, López -Santiago N, Bravo-Lindoro A, Correa-González C, Joly-Linero R, et al. Inmunofenotipo de la leucemia aguda linfoblástica en niños mexicanos. *Sangre* 1999;44:188-194.
35. Taskov H, Dimitrova E, Serbinova M, Mendisova L, and Boved D. Immunological subtypes of childhood acute lymphoblastic leukemia in Bulgaria. *Leuk Res* 1995;19:877-881
36. Greaves MF. Molecular genetics, natural history and the Denise of childhood leukaemia. *Eur J Cancer* 1999;35:1941-1953.
37. Paes CA, Viana MB, Freire RV, Martins-Filho OA, Taboada DC, Rocha VG. Direct association of socio-economic status with T-cell acute lymphoblastic leukaemia in children. *Leuk Res* 2003; 27:789-794.
38. Smith PG. Comparison between registers: Age standarized rates en: Parkin DM, Muir CS, Wheelan SL, Gao YT, Ferlay J, Powell J, eds. *Cancer incidence in five continents*. Lyon, France: IARC Scientific Publications 1992;120:865-870.
39. Fajardo GA. Cáncer en el niño. *Epidemiología descriptiva*. México ediciones Cuéllar 2002;1:pag 55-78



## 14. TABLAS

**Tabla 1. Tipos de Leucemia por inmunofenotipo en niños del Distrito Federal**

Grupo	Hombres		Mujeres		Total	
	n	%	N	%	n	%
* LAL totales	209	57.4	155	42.6	364	100
* LAL con inmunofenotipo	168	46.1	126	34.6	294	80.7
* Inmunofenotipo						
Pre B temprana	128	44.9	86	29.2	214	72.8
Células T	35	11.9	36	12.2	71	24.1
Otras	5	1.7	4	1.3	9	3.0

**TABLA 2. Tasa de incidencia de la LAL en todos los niños por grupos de edad en el Distrito Federal**

Grupo	Hombres	Mujeres	Total	Relación
				Hombre/mujer
< 1 Año	41.1	24.4	33.0	1.7
1-4 Años	83.9	44.8	64.8	1.9
5-9 Años	45.0	32.5	38.9	1.4
10-14 Años	20.8	36.4	28.5	0.6
Total	47.6	36.7	42.3	1.3
Tasa estandarizada	49.7	36.8	43.4	1.4

Tasas por millón de niños

**TABLA 3. Tasa de incidencia de la LAL pre B temprana en niños por grupos de edad en el Distrito Federal.**

Grupo	Hombres	Mujeres	Total	Relación
				Hombre/mujer
< 1 Año	0	8.9	4.3	∞
1-4 Años	48.6	24.6	36.9	1.9
5-9 Años	29.2	23.6	26.5	1.2
10-14 Años	17.3	15.8	16.5	1.1
Total	29.1	20.5	24.9	1.4
Tasa estandarizada	29.5	20.5	25.1	1.4

Tasas por millón de niños

**TABLA 4. Tasa de incidencia de la LAL pre B temprana en niños por grupos de edad en el Distrito Federal (imputados).**

Grupo	Hombres	Mujeres	Total	Relación
				Hombre/mujer
< 1 Año	0	8.9	4.3	∞
1-4 Años	54.5	27.1	41.1	2.0
5-9 Años	33.6	25.5	29.6	1.3
10-14 Años	20.6	16.9	18.8	1.2
Total	33.3	22.2	27.9	1.5
Tasa estandarizada	33.7	22.2	28.1	1.5

Tasas por millón de niños

**TABLA 5. Tasa de incidencia de la LAL células T en niños por grupos de edad en el Distrito Federal.**

Grupo	Hombres	Mujeres	Total	Relación
				Hombre/mujer
< 1 Año	5.7	6.1	5.9	0.9
1-4 Años	15.7	13.6	14.6	1.2
5-9 Años	5.5	7.2	6.3	0.8
10-14 Años	4.7	6.0	5.4	0.8
Total	8.1	8.5	8.3	0.9
Tasa estandarizada	8.4	8.7	8.6	0.9

Tasas por millón de niños

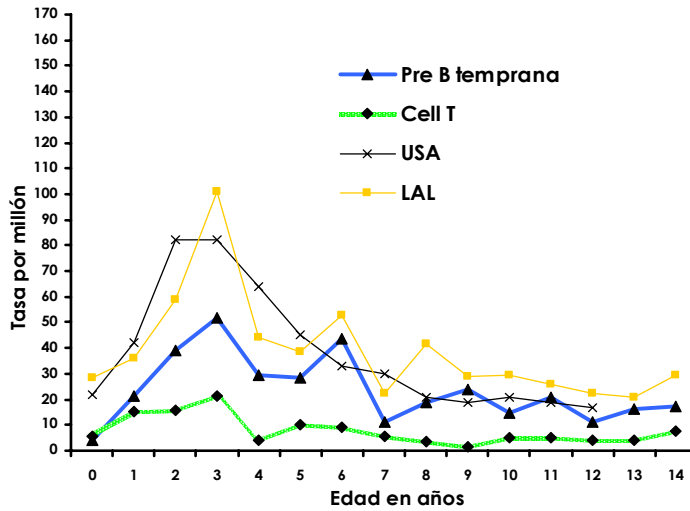
**TABLA 6. Tasa de incidencia de la LAL células T en niños por grupos de edad en el Distrito Federal (imputados).**

Grupo	Hombres	Mujeres	Total	Relación
				Hombre/mujer
< 1 Año	7.7	7.5	7.6	1.0
1-4 Años	17.6	15.5	16.6	1.1
5-9 Años	5.8	8.1	6.9	0.7
10-14 Años	5.4	6.3	5.8	0.9
Total	9.0	9.5	9.2	0.9
Tasa estandarizada	9.5	9.8	9.6	0.9

Tasas por millón de niños

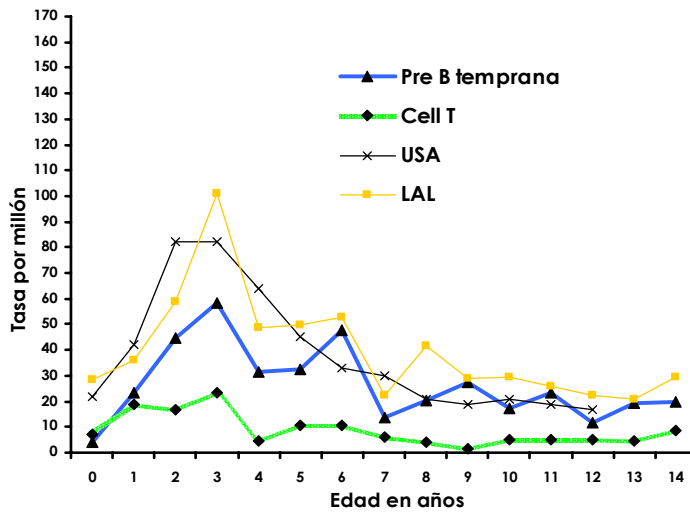
## 15. FIGURAS

**Figura 1. Edad de incidencia de la LAL pre B temprana y de células T en todos los niños del Distrito Federal.**



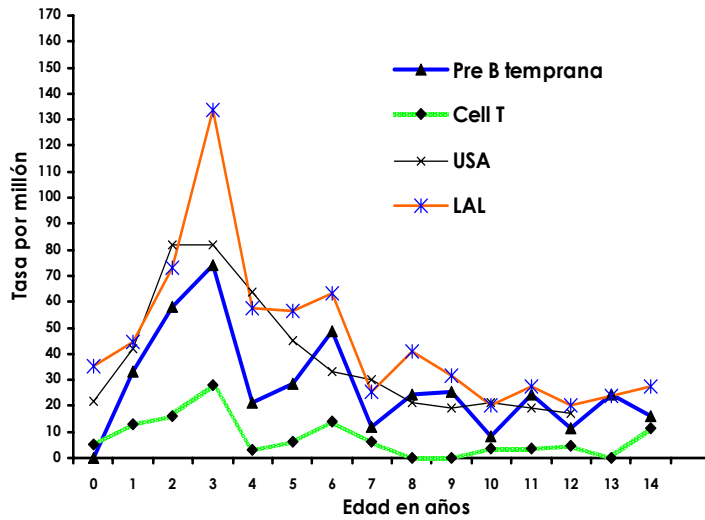
USA: Estados Unidos de Norte América  
LAL: Leucemia aguda linfoblástica

**Figura 2. Edad de incidencia de la LAL pre B temprana y células T en todos los niños del Distrito Federal (imputados)**



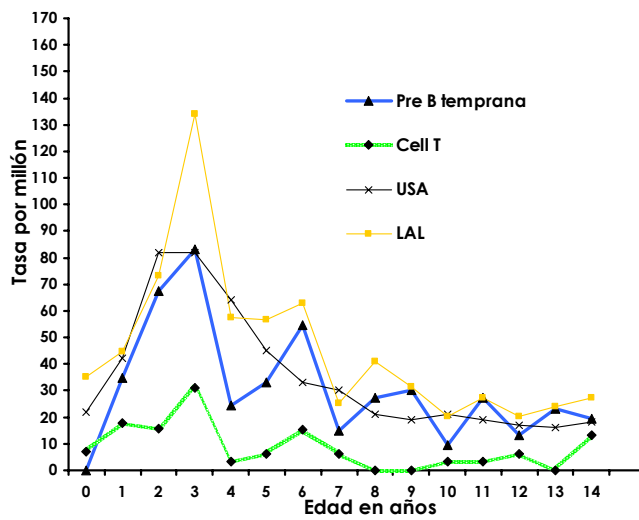
USA: Estados Unidos de Norte América  
LAL: Leucemia aguda linfoblástica

**Figura 3. Edad de incidencia de las LAL pre B temprana y de células T en varones del Distrito Federal.**



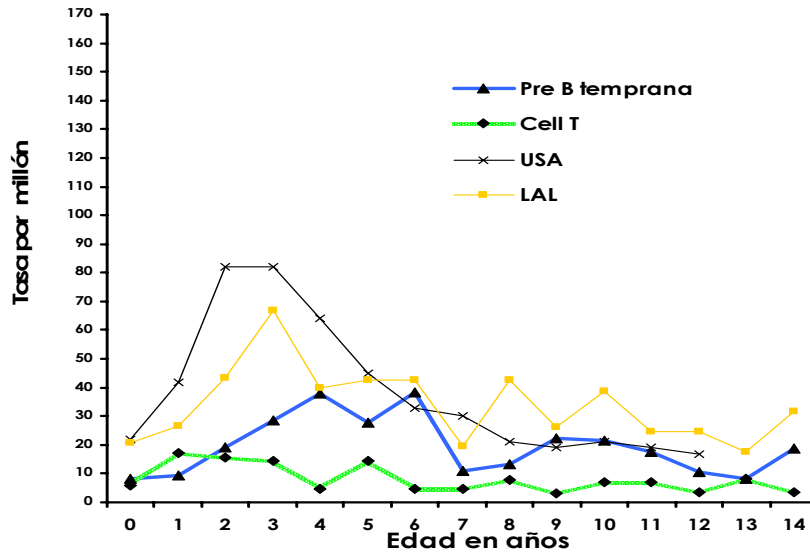
USA: Estados Unidos de Norte América  
 LAL: Leucemia aguda linfoblástica

**Figura 4. Edad de incidencia de la LAL pre B temprana y células T en varones del Distrito Federal (imputados).**



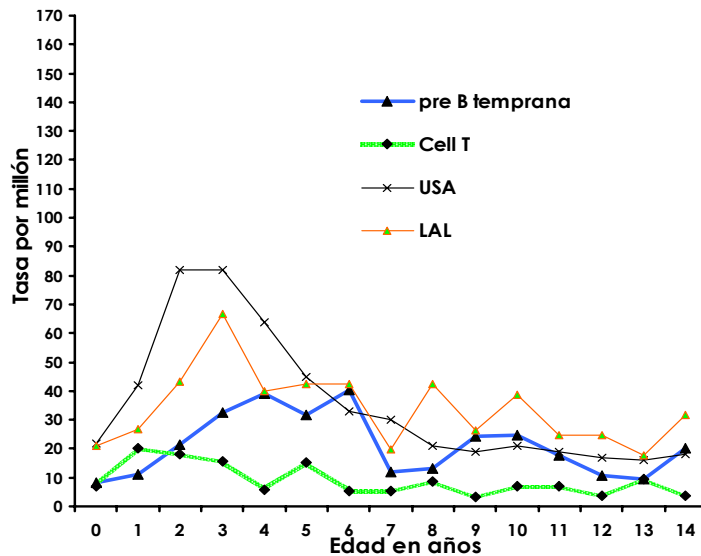
USA: Estados Unidos de Norte América  
 LAL: Leucemia aguda linfoblástica

**Figura 5. Edad de incidencia de la LAL pre B temprana y de células T en mujeres del Distrito Federal.**



USA: Estados Unidos de Norte América  
 LAL: Leucemia aguda linfoblástica

**Figura 6. Edad de incidencia de la LAL pre B temprana y de células T en mujeres del Distrito Federal (imputados).**



USA: Estados Unidos de Norte América  
 LAL: Leucemia aguda linfoblástica