



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
PROGRAMA ÚNICO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL BAJÍO
LEÓN DE LOS ALDAMA, GUANAJUATO

Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes pediátricos en el estado de
Guanajuato. 2010 – 2016. Perfil Epidemiológico

TESIS
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA
PRESENTA

JUAN ÁNGEL MEJÍA ALBA

ASESOR PRINCIPAL:
DRA. MARÍA MALDONADO VEGA

ASESOR METODOLÓGICO:
DR. JUAN MANUEL DORANTES LOYA



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

ÍNDICE

Resumen	3
Antecedentes	3
Pregunta de Investigación	8
Planteamiento del Problema	9
Justificación	9
Objetivos	10
Metodología	10
Análisis Estadístico	12
Resultados	13
Discusión	16
Conclusiones	19
Aspectos Éticos	20
Conflictos de Interés	20
Referencias Bibliográficas	21

LISTA DE GRÁFICAS Y FIGURAS. 23

Gráfica 1. Total de casos de LLA por año en el estado de Guanajuato

Gráfica 2. Distribución de casos de leucemia Linfoblástica aguda en diferentes municipios de Guanajuato para el periodo 2010-2016

Figura 3. Distribución de casos de LLA en menores de 18 años, por regiones en el estado de Guanajuato

Tabla 4. Tasa de incidencia por región en el estado de Guanajuato por cada 10 mil habitantes.

Figura 5. Promedio anual de LLA por municipio para el estado de Guanajuato.

Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes pediátricos en el estado de Guanajuato. 2010 – 2016. Perfil Epidemiológico

Resumen.

La leucemia Linfoblástica aguda es considerada como la neoplasia infantil más frecuente, nos encontramos ante un verdadero problema de salud pública a nivel mundial. En México las cifras oficiales también la ubican como la neoplasia más frecuente en este grupo de edad. El estudio de los factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de dicha enfermedad, ha sido clasificado en términos generales en biológicos, genéticos y medio – ambiental. Nuestro estudio se centra en ubicar las regiones en el estado de Guanajuato con mayor incidencia y casos reportados por año en cada municipio del estado. Obtuvimos los datos de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda en los expedientes clínicos de cada institución pública de salud, acreditada para la atención de pacientes pediátricos con Cáncer. Después de identificar el municipio de procedencia de cada paciente, se agruparon por regiones, los totales de casos así como la tasa de incidencia por municipio región, obteniendo como referencia poblacional, las cifras del censo nacional de población 2015, publicado por el Instituto Nacional de Geografía y Estadística (INEGI). El objetivo de ubicar los puntos de mayor incidencia y prevalencia, es dirigir futuras investigaciones de efectos causales por exposición a contaminantes en el medio ambiente con el desarrollo de Leucemia Linfoblástica Aguda.

Antecedentes.

Leucemia Linfoblástica Aguda

Desde el año 1844 el francés Alfred Donné describió pacientes con lo que el refería como cuentas excesivas leucocitos con arresto de maduración celular, en su libro *Cours de Microscope complémentaire des Etudes médicales*. Sin embargo el crédito histórico del primer reporte clínico de Leucemia se le atribuye a otro científico francés, Alfred Velpeau en 1827. ⁽¹⁾

En 1845 se describió como fenómeno patológico asociado a los leucocitos, a lo que ahora conocemos como Leucemia, en tres reportes independientes hechos por; Rudolf Virchow, John Hughes Bennet y David Craigie. Fue Virchow quien finalmente acuñó el término Leucemia en 1847. ⁽¹⁾

El científico alemán Ernst Neumann reportó por primera vez los cambios en la médula ósea provocados por esta enfermedad, éste fenómeno fue descrito como el origen de la enfermedad hacia el año de 1872. ⁽¹⁾

Definición.

La Leucemia se define como un grupo heterogéneo de enfermedades que se distinguen por infiltración a la médula ósea, sangre y otros tejidos, por células neoplásicas del sistema hematopoyético, mediante mutación somática de la célula madre. De acuerdo con su evolución se clasifican como agudas y crónicas, según la estirpe celular afectada se denominarán; linfoide o mieloide. ⁽²⁾⁽⁴⁾

Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), es una enfermedad maligna que se caracteriza por una proliferación descontrolada de células linfoides inmaduras, que invaden la médula ósea bloqueando la hematopoyesis normal. ⁽³⁾

Epidemiología.

La Leucemia es es la causa más común de cáncer en niños a nivel mundial, las cifras globales reportan una incidencia anual de 43 casos nuevos por millón, representando el 31% de todos los casos de cáncer en menores de 15 años. ^(Pui 2004)

La incidencia de LLA es mayor en países desarrollados, en un rango de entre 4.0 a 4.4 por cada 100 000 habitantes por año, contra tasas más bajas reportadas en países en vías de desarrollo. Cabe resaltar la falta de homogeneidad en los registros epidemiológicos de países no desarrollados. ^(Parkin 2005)

Cerca de 3800 casos nuevos de Leucemia son diagnosticados anualmente en Estados Unidos, 80% de estos casos son Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), seguido de los casos de Leucemia Mieloide Aguda (LMA). Recientes estudios epidemiológicos en EE.UU, han demostrado que en la población pediátrica de origen hispano la incidencia ha ido en incremento importante a través del tiempo. Un estudio mexicano reportó una tasa de incidencia de más de 40 casos por millón en la Ciudad de México, cifras similares a las registradas en Costa Rica y en la población pediátrica hispana en EE.UU. ⁽³⁾⁽⁴⁾

En la actualidad, el cáncer en la población de 0 a 18 años de edad representa un problema de salud pública en la República Mexicana, ya que la tasa de incidencia y de mortalidad se ha incrementado.

En el año 2015 *Rivera Luna et. al* publicaron una revisión referente a los casos nuevos registrados de cáncer en la infancia de las instituciones acreditadas por la secretaría de salud federal en México por medio del sistema de seguridad social Seguro Popular, en el periodo comprendido de Enero de 2007 a Diciembre de 2012. Registraron un total de 14,178 pacientes con cáncer el más común correspondió a leucemia (49.8%), seguido de linfomas (9.9%) y tumores del sistema nervioso central (9.4%). Cuando los pacientes fueron agrupados por edad, se mostró que la máxima incidencia en el año 2012 fue entre 0 y 4 años con 57.1, de 5 a 9 años de 45.2, entre 10 a 14 años de 38.2 y de 15 a 18 años de 27.5. En relación con el género, predominó el masculino con 7,868 casos (55.5%)

mientras que el femenino fue de 6,310 pacientes (44.5%) con una relación M: F de 1.2:1. ⁽⁶⁾.

Los registros epidemiológicos no han sido unificados entre las diferentes instituciones encargadas de la atención médica en México. Existe una base de datos publicada por el gobierno federal en el año 2010, de la cual 49 unidades hospitalarias acreditadas para la atención de paciente con cáncer, otorgaron los registros epidemiológicos del periodo comprendido entre 2005 -2010, el registro total de pacientes fue de 3569, de este registro las entidades federativas que concentran el 50% de los casos son; Michoacán, Veracruz, Oaxaca, Estado de México, Chihuahua, Sinaloa y Sonora. . ⁽⁷⁾.

Asociaciones Etiológicas.

La evidencia actual sugiere que la leucemia resulta de modificaciones cromosómicas y mutaciones que alteran la normalidad del proceso por el cual las células progenitoras de estirpe linfóide o mielóide se diferencian y/o maduran. La correlación clínica y asociaciones epidemiológicas explican menos del 10 % de la incidencia de la enfermedad, dejando el 90 % de los casos con una etiología poco clara, con pocos factores de riesgo científicamente establecidos. ⁽⁸⁾

La leucemia resulta de modificaciones cromosómicas y mutaciones que alteran el proceso por el cual las células progenitoras de estirpe linfóide o mielóide se diferencian y/o maduran. . ⁽⁸⁾⁽⁹⁾

Existen propuestas que involucran diferentes variables independientes en la carcinogénesis, esto requiere debe ser observado de diversas perspectivas y sobre todo el tiempo en el cual se dan estas modificaciones, las cuales culminan en daño molecular puntual. Se han propuesto diversos eventos “detonantes” que ocurren durante el proceso de diferenciación celular.

Factores de Riesgo.

Una proporción importante de la labor científica enfocada a la salud y la mayor parte de los recursos sanitarios se dirigen al tratamiento de las enfermedades, donde predomina el principio de la “asistencia a persona en peligro”. Los datos sobre el desenlace de enfermedades, por ejemplo la mortalidad o la hospitalización, suelen centrarse en la necesidad de servicios paliativos o curativos. En cambio, las evaluaciones de la carga resultante de factores de riesgo estiman el potencial de la prevención.

El riesgo se define como la probabilidad de un resultado adverso, o un factor que aumenta esa probabilidad. Factor de riesgo es definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como; Cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión. ⁽¹⁰⁾.

Factores de Riesgo por exposición ambiental, para el desarrollo de Leucemia en la población infantil.

Actualmente en la literatura se ha demostrado la relación de tres grupos de contaminantes con LLA en niños.

Radiación No Ionizante: La Comisión Internacional de Radiación No Ionizante (ICNIRP) mediante su Comité Permanente de Protección de Epidemiología, concluyó que la evidencia científica de correlación epidemiológica demostró que la exposición a 0.4 μ T [microtesla] de campos magnéticos de frecuencia extremadamente baja, si representa un incremento en el riesgo de desarrollar Leucemia en la infancia, el riesgo relativo se ha estimado en 2,0 (95 % IC: 1.27 a 3.13). ⁽⁵⁾⁽⁸⁾.

Benceno: Descrito por la Agencia Internacional de investigación sobre el cáncer, como carcinógeno del grupo 1. Se ha demostrado que algunos de los metabolitos del benceno pueden unirse a macromoléculas como el ADN y dañarlo, generar especies reactivas de oxígeno (ROS), consecuentemente estrés oxidativo. En la mitocondria se genera mayor daño e incremento en el número de copias de ADN mitocondrial (ncADNmt) debido a las especies reactivas. ⁽¹¹⁾⁽¹²⁾.

Pesticidas: Productos organoclorados y bifeniles policlorinados han sido ampliamente relacionados con mecanismos inmunológicos precursores del desarrollo de neoplasias hematológicas en la infancia. ⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾.

Estos compuestos son derivados en su mayoría de actividades humanas, en específico por actividades industriales y agrícolas. ⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾.

Actividades Industriales y Agrícolas.

Si bien el desarrollo industrial y agroalimentario obedece a diferentes variables; climáticas, políticas, sociales y de la disponibilidad de recursos naturales, en nuestro país el desarrollo industrial ha seguido una tendencia territorial con distribución indefinida. Cada industria tiene características particulares y origina un espacio distinto que a su vez tiene relaciones con otros espacios industriales, ya sea como abastecedor o consumidor de materias y productos, de esta forma generan una compleja red industrial y comercial hacia el interior y el exterior del país.

El Bajío

Es la región geográfica, histórica, económica y cultural del Centro-Norte-Occidente de México, al norte del río Lerma; comprende los territorios no montañosos del Centro y Altos de Jalisco y de los estados de Aguascalientes, Querétaro y Guanajuato.

Se ha desarrollado a lo largo de este territorio, desde la subregión del Bajío Occidente (Centro-Occidente), en las Zonas Metropolitanas de

Aguascalientes, Guadalajara y los Altos de Jalisco , hasta la punta sureste en la Zona Metropolitana de San Juan del Río en el estado de Querétaro.

El estado de Guanajuato.

Las características de las actividades económicas, ubican al estado como parte de una región de alta densidad productiva. Con un crecimiento industrial, con una tasa media anual en los últimos diez años de 5.6%. La diversidad de las industrias establecidas, se concentran en los principales municipios de la entidad; El municipio que más destaca, de acuerdo a los valores de producto bruto y valor agregado es Silao con 33% y 43% respectivamente. Los municipios de Celaya e Irapuato se orientan a la producción de alimentos y bebidas. Por su parte, León e Irapuato tienen una clara orientación hacia la producción de textiles, prendas de vestir e industria del cuero. Existen municipios con una fuerte orientación industrial hacia un subsector, lo que resulta evidente en el caso de Salamanca, cuya actividad manufacturera está totalmente especializada en la división de químicos. Respecto a la actividad agrícola, hacia finales de 2014, se reportó una superficie total sembrada fue de 801 mil 514 hectáreas, lo que representa más del 90% de la superficie total del territorio.^{(16)(17).}

Estudio epidemiológico de poblaciones.

La epidemiología espacial hace referencia a “la descripción y análisis de datos de salud geográficamente indexados, en relación con factores de riesgo ambientales, demográficos, socioeconómicos, comportamentales, genéticos o infecciosos”. Involucra un espectro de metodologías que van desde lo descriptivo hasta aproximaciones que buscan probar hipótesis.⁽¹⁸⁾

Fuentes de datos en salud.

Las fuentes de datos en salud se clasifican en cuatro grupos: estadísticas vitales, reportes de eventos de notificación obligatoria, registros de enfermedades, y encuestas de salud. La mayoría de estos datos son recopilados de manera rutinaria por las autoridades sanitarias en diferentes niveles territoriales, son de carácter público, aunque conllevan algunas limitaciones; falta de actualización estadística y escaso acceso a los registros por cada institución de salud. ⁽¹⁸⁾

Los datos obtenidos de las diferentes fuentes en salud se clasifican en dos grupos:

- Puntuales. Suelen corresponder a direcciones de residencia o sitio de trabajo habituales al momento del diagnóstico o de la defunción, o reconstrucciones del historial habitacional.

- Agregados: Corresponden usualmente a reportes de tasas a nivel de áreas geográficas mayores como municipios, estados, regiones interestatales. Para estos datos la escala geográfica es un factor determinante del valor de las técnicas espaciales para estudiar factores de riesgo que están ampliamente distribuidos y varían entre áreas geográficas, como ocurre en las exposiciones ambientales. .⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾

Existen dos escenarios de investigación de los efectos en salud potencialmente asociados a fuentes de contaminación. El primero ocurre cuando una fuente indeterminada, llama la atención sobre un posible exceso de casos en un área determinada y proponen una asociación entre el exceso de casos y la presencia de una fuente contaminante. Ante una alarma por un aparente exceso de casos, se justifica la investigación de posibles conglomerados mediante estudios en etapas, como lo sugieren los protocolos de los centros para la prevención y control de las enfermedades de los Estados Unidos (Centers for Disease Control and Prevention,). .⁽²⁰⁾⁽²¹⁾

Llama la atención las cifras de casos sospechosos de conglomerados que se informan y que finalmente resultan no ser relevantes. La experiencia de los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos muestra que un escaso porcentaje (en torno al 1%) de las notificaciones de supuestos conglomerados acaban siendo demostrables.⁽²¹⁾

El segundo escenario se da cuando se considera *a priori*, es decir, sin conocer la distribución espacial de los casos, que una o varias fuentes de contaminación afectan el patrón de aparición de los casos sobre una hipótesis específica, o en ausencia de hipótesis precisas a manera de análisis exploratorio en investigación etiológica. Particularmente en este segundo escenario, los estudios epidemiológicos ecológicos en áreas pequeñas ofrecen una interesante opción metodológica para aproximarse al estudio de efectos en salud asociados a la contaminación a escala local.⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾

Pregunta de Investigación.

¿Existen zonas en el estado de Guanajuato con mayor incidencia y prevalencia de Leucemia Linfoblástica Aguda en población pediátrica en el periodo 2010 – 2016?.

Planteamiento del problema

No existe una base de datos actualizada del perfil epidemiológico de pacientes pediátricos con LLA en el estado de Guanajuato

Para determinar las líneas de investigación causal, ya sea por factores genéticos o ambientales, se requiere ubicar los puntos de mayor incidencia y prevalencia de la enfermedad, lo que determina los denominados conglomerados de casos.

Justificación.

No existe un registro actualizado del patrón epidemiológico de los pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda en el estado de Guanajuato. Este estudio brindará en primera instancia un perfil epidemiológico validado estadísticamente.

Este estudio ubicará los puntos con mayor incidencia y prevalencia de Leucemia Linfoblástica Aguda en el estado, delimitado geográficamente por localidades de cada municipio.

Esto representa un elemento indispensable, para líneas de investigación de asociación causal en una población, por factores genéticos o ambientales. En ambos casos, al identificarse regiones con elevada incidencia y prevalencia estadísticamente significativa, se pueden determinar conglomerados de casos.

Objetivos

Particular.

Reportar la incidencia de casos de LLA en población pediátrica en el estado de Guanajuato. En el periodo de 2010 – 2016.

Específicos.

Reportar geográficamente los puntos con mayor incidencia y prevalencia, respecto a la tasa poblacional comparativa de cada año, entre Enero de 2010 – Enero de 2016.

Al identificar los puntos de mayor incidencia y prevalencia se determinará de acuerdo a las características por género y edad, los conglomerados de casos en el estado.

Metodología.

Tipo de Estudio.

Estudio Cohorte retrospectivo descriptivo.

El estudio calculará la tasa real de la incidencia y prevalencia de la enfermedad en cada localidad analizada, esta información será generada mediante un reporte epidemiológico de pacientes con LLA en el estado de Guanajuato durante los años 2010 – 2016.

Población en estudio

Pacientes menores de 18 años con LLA en el estado de Guanajuato, entre los años 2010 – 2016, cuyo lugar de residencia al nacimiento, sea dentro del estado de Guanajuato y que reciban o hayan recibido atención en las instituciones públicas acreditadas de la Secretaría de Salud (SSA) y del Instituto Mexicano del seguro Social (IMSS)

Criterios de Inclusión.

Todos los casos nuevos de pacientes con LLA en el estado de Guanajuato, entre los años 2010 – 2016, cuyo lugar de residencia al nacimiento, sea dentro del estado de Guanajuato y que reciban o hayan recibido atención en las instituciones públicas acreditadas de la Secretaría de Salud (SSA) y del Instituto Mexicano del seguro Social (IMSS)

Criterios de exclusión.

Casos de menores de 18 años, sin diagnóstico definitivo de LLA durante los años 2010 – 2016.

Pacientes con LLA que no se puedan ubicar geográficamente.

Pacientes cuya localidad de residencia al nacimiento sea registrada fuera del estado de Guanajuato.

Descripción General del Estudio.

El estudio calculará la tasa real de la incidencia y prevalencia de la enfermedad en cada localidad analizada, esta información será generada mediante un reporte epidemiológico de pacientes con LLA en el estado de Guanajuato durante los años 2010 – 2016.

El reporte epidemiológico ubicará geográficamente a los pacientes con diagnóstico de LLA cuyo registro al nacimiento haya sido en el estado de Guanajuato. Se agruparán a los pacientes por género y edad al diagnóstico.

Los datos de los pacientes con LLA se obtendrán del reporte de casos incluidos en el Registro Nacional de Cáncer en la Infancia y la Adolescencia, mediante la base de datos de la Plataforma del SINAVE (Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica).

Las tasas poblacionales anuales, con las que se calcularán las tasas de incidencia y prevalencia, se obtendrán de los registros oficiales en la plataforma del Consejo Nacional de Población (CONAPO).

Operacionalización de Variables.

Variable Dependiente.

Leucemia Linfoblástica Aguda en población pediátrica.

Número de casos nuevos de pacientes menores de 18 años, con diagnóstico confirmado de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA).

Tipo de variable: Cualitativo nominal.

Los pacientes con diagnóstico de LLA en el estado de Guanajuato, son atendidos en casi un 95% en servicios públicos de salud, los cuales son reconocidos como centros acreditados para la atención de pacientes pediátricos con cáncer, por la Secretaría de Salud Federal.

El registro de pacientes se lleva a cabo por medio de una base de datos unificada en cada centro hospitalario acreditado, los cuales son:

Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío (León, Guanajuato).

Hospital Regional General de León (León, Guanajuato)

Hospital General de Celaya (Celaya, Guanajuato).

HMAE 48 del Instituto Mexicano del Seguro Social (León, Guanajuato).

La información es obtenida directamente del expediente clínico oficial de cada institución, los datos son agrupados por género, edad al diagnóstico, lugar (referido por localidad y municipio) de nacimiento, lugar (referido por localidad y municipio) de residencia.

Variables Independientes.

Edad: Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta diagnóstico, escala de medición años/meses; tipo de variable cuantitativa.

Sexo: Condición biológica que diferencia al ser humano en hombre o mujer evaluado por su aspecto fenotípico y genotípico; escala de medición Masculino/Femenino; tipo de variable cualitativa nominal dicotómica.

Lugar de origen: Lugar en donde ocurrió el nacimiento del paciente a evaluar; escala de medición; división política por localidad y municipio, tipo de variable nominal categórica.

Tasa de población anual: Total de individuos nacidos en un periodo y región determinado, escala de medición; números ordinales; tipo de variable; cuantitativo.

Análisis estadístico.

Los datos obtenidos de las variables cualitativas, serán reportados mediante tasas porcentuales, con el intervalo de confianza del 95%, las cifras de las variables cuantitativas serán descritas con medias – desviación estándar.

Se reportarán las tasas de incidencia de acuerdo al total de casos recabados por municipio en el periodo en estudio, con la tasa poblacional reportada por el INEGI para menores de 2018 en el censo quinquenal de 2015.

Se registrará el total de casos por año en VI regiones del estado de Guanajuato, donde se reportarán los totales de casos por municipio.

Resultados.

Se realizó el estudio de un total de 437 casos, durante el periodo 2010 – 2016. Atendidos en los centros médicos acreditados para la atención de pacientes con cáncer en el estado de Guanajuato: Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, Hospital Regional General de León, Hospital General de Celaya y la Unidad Médica de Alta Especialidad – Hospital de Ginecología – Pediatría número 48 del Instituto Mexicano del Seguro Social.

El registro de cada caso nuevo de Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes pediátricos, se lleva a cabo en un documento estandarizado para todas las instituciones de salud del país, se denomina expediente clínico. Se trata del conjunto único de información y datos personales de un paciente, que puede estar integrado por documentos escritos, gráficos, imagenológicos, electrónicos, magnéticos, electromagnéticos, ópticos, magneto-ópticos y de otras tecnologías, mediante los cuales se hace constar en diferentes momentos del proceso de la atención médica, las diversas intervenciones del personal del área de la salud, así como describir el estado de salud del paciente; además de incluir en su caso, datos acerca del bienestar físico, mental y social del mismo.

Una parte que integra al expediente clínico es la Historia Clínica, la cual debe ser elaborarla por el personal médico y otros profesionales del área de la salud, de acuerdo con las necesidades específicas de información de cada paciente, uno de los apartados principales son los aspectos no patológicos, en el cual se hace referencia al lugar origen del paciente. El expediente clínico, es documento médico – legal, sustentado en la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012.

De esta manera la información referente al lugar de origen de los pacientes estudiados, se obtuvo del expediente clínico de cada institución.

Los pacientes pediátricos que manifiestan signos o síntomas asociados a Leucemia Linfoblástica; Síndrome anémico, hemorragíparo, febril o infiltrativo, reciben la valoración inicial por el médico de primer contacto del medio público o privado en su comunidad de origen. Ante la sospecha clínica y bioquímica de enfermedad maligna, se realiza referencia a unidades médicas de tercer nivel de atención para continuar el abordaje diagnóstico y de confirmarse el mismo, iniciar tratamiento.

En el estado de Guanajuato existen cuatro hospitales acreditados para la atención del cáncer en la infancia, en las ciudades de León y Celaya. El paciente es enviado a estas instituciones, donde se cuenta con los recursos humanos y tecnológicos para brindar la atención correspondiente.

El registro poblacional en la república mexicana se lleva a cabo por medio del Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Por medio de la Encuesta Intercensal 2015, se dio a conocer que en el país residen 39.2 millones de niñas, niños y adolescentes de 0 a 17 años de edad, lo que en términos porcentuales representa 32.8% de la población total. La participación relativa de la población infantil y adolescente ha disminuido en los últimos 15 años. En el año 2000, 39.7% de la población tenía 17 o menos años. Guanajuato ocupa el octavo lugar en proporción de infantes con 34.7 por cada 100 mil habitantes. Con un total de 1.69 millones que representa el 28.89% de su población.

En México, el total de niños con menos de un año de edad es de 2.2 millones; mientras que en Guanajuato, es de 111 mil 642. Este grupo poblacional se considera vulnerable por condiciones nutricionales, sociodemográficas y de acceso a los servicios de salud. Además los factores de riesgo asociados a la etapa prenatal y el periodo neonatal, condicionan un grupo con alta morbimortalidad.

El número de niños menor a 5 años, en el país en 2015, era de 10.52 millones y en el estado fue de 548 mil 446. Entre los 5 y 14 años habitaban en el país 22.22 millones de niños, mientras que en Guanajuato la población de este grupo de edad ascendía a 1 millón 142 mil 776.

En relación a los grupos de edad y las causas de mortalidad, en los menores de 15 años, en Guanajuato, 14% son de niños de 1 a 4 años y las principales causas de muerte son: accidentes (29.7%) malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas (14.05%), y los tumores (10.4%); en conjunto estas muertes representan 54.15% de las defunciones ocurridas en este grupo de edad. A nivel nacional, los fallecidos de 5 a 14 años representan 15.4%, y las principales causas de muerte son: los accidentes (23%) que pueden ocurrir como peatón o cuando el niño viaja como pasajero en un vehículo, tumores malignos (18%) y las malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas (7%). Mientras que en Guanajuato representan el 15.3%, y las principales causas son: los accidentes (28%), tumores malignos (20%) y la parálisis cerebral y otros síndromes paralíticos (9%).

Casos reportados totales reportados por año

Se observa un patrón similar a través del tiempo en el número de casos reportados por año de 2010 a 2016, pero en promedio el mayor número corresponde a los años 2013 con un total de 77 casos y en el año 2014 con 78 casos nuevos. Ya en 2015 y 2016 se observa una disminución en el número de casos totales llegando en 2016 a 51 casos, cifra similar a la reportada en 2010 con 55 casos. **Ver gráfica 1.**

Observamos en la **Gráfica 2** que el mayor número de casos reportados por municipio entre 2010 a 2016, corresponde al año 2014 y se localiza en el municipio de León con 21 casos, seguido de Irapuato con 12 casos, Celaya con 11 casos, Salamanca 3 casos y Silao 2 casos. A pesar de no ser el 2013, el año con mayor número de casos reportados, es en este año donde el municipio de León registra el mayor número de casos nuevos por municipio con 23. Entre los años 2013 y 2014, los municipios de Irapuato y Celaya presentaron un número muy similar de casos nuevos, Celaya con 22 casos en este periodo e Irapuato 23 casos.

En el año 2011 el municipio en el que se registraron el mayor número de casos nuevos, fue el municipio de San Francisco del Rincón con 8 casos, seguido del municipio de Silao con 6.

En el año 2010, el mayor número de casos nuevos por municipio se registró en Celaya con 7, seguido del municipio de Irapuato con 4.

En la suma total de casos nuevos por año, en el periodo de 2010 a 2016 por municipio, el lugar con mayor cantidad de casos es León con 82 casos, entre el segundo y el tercer lugar existe una diferencia de apenas un caso, estos municipios son Celaya con 50 e Irapuato con 49 casos. Entre el cuarto y quinto municipio también existe una diferencia mínima de casos nuevos registrados, lo ocupan Silao con 22 casos, seguido de Salamanca con 20 casos. El sexto lugar en el número de casos nuevos registrados en este periodo lo ocupa el municipio de San Francisco del Rincón con 17 casos.

Identificación por regiones en Guanajuato.

Se realizó una división espacial en cuatro regiones, que agrupan a todos los municipios del estado, se obtuvo el total de casos por región, en donde se encuentra que, la región III ubicada en el Centro – Oeste acumula el mayor número de casos con 217, en esta zona se ubican dos de los municipios de mayor población; Irapuato y León, con 49 y 82 casos respectivamente. En el siguiente lugar se encuentra la región III en el Centro – Este, con un total de 97 casos. La zona II Norte acumula un total de 41 casos. La zona IV Sur – Oeste que integra un total de 7 municipios, acumula 39 casos. **Ver Figura 3 y Figura 5.**

Incidencia por región.

Las regiones con mayor incidencia respecto a su tasa poblacional en orden decreciente son la región noreste, suroeste y centro – oeste. Los municipios que registraron la mayor tasa de incidencia de acuerdo a su población infantil son Xichú, Dolores Hidalgo, Huanímaro, Purísima del Rincón. Los de menor incidencia son Salvatierra, San José Iturbide y Moroleón. El promedio de la tasa estatal se encuentra en 3.45 por cada 10 mil habitantes. **Ver Tabla 4.**

Discusión.

El cáncer es la principal causa de muerte por enfermedad en la población infantil, se estima que la cifra de defunciones supera a los 20 mil casos por año. En México aproximadamente se diagnostican de 5000 a 6000 casos nuevos de cáncer infantil y de estos casos el 65% se diagnostican en etapas avanzadas. México cuenta con una base de datos de casos nuevos por año de cáncer infantil que ubican a la Leucemia Linfoblástica Aguda con más de la mitad de los casos de cáncer en menores de 18 años, en un periodo comprendido de 2008 a 2014. La base de datos con mayor registro de casos la tiene el sistema de salud nacional “Seguro Popular”, el cual brinda cobertura en atención esta enfermedad, con una cobertura total a nivel nacional.

A partir del año 2008 se cuenta con el mayor registro de casos por centro hospitalario para atención del cáncer infantil, en donde se observa un aumento gradual de los casos registrados por año, de 2229 en el año 2008 a 3419 en el año 2015, en dicho periodo se observa una clara tendencia de mayor frecuencia de casos de Leucemia Linfoblástica Aguda a partir del año 2013 con 1805 casos contra 1460 casos del resto de tumores sólidos. En nuestro estudio observamos un aumento significativo en los casos registrados de Leucemia Linfoblástica Aguda en los años 2013 y 2014. Lo cual se asemeja al aumento de casos registrados en la base de datos nacional.

El registro de casos al sistema nacional de atención del paciente con cáncer es reciente, los datos epidemiológicos comenzaron a recopilarse a partir de la ampliación de cobertura de los sistemas públicos de salud para estas enfermedades.

No existe un registro nacional acerca de los casos de Leucemia Linfoblástica Aguda en población pediátrica por año, que nos permita comparar las tasas obtenidas en el estado de Guanajuato en el periodo 2010 – 2016. Tenemos como única referencia el reporte de número total de casos de cáncer infantil por año en el país, el cual ubica el año 2014 con mayor número de casos; 2911 ocupando el lugar de neoplasias la LLA, con una incidencia de 5 casos por cada 100 mil habitantes contra 1.4 casos en la misma proporción de los tumores sólidos.

La necesidad de realizar estudios con mayor peso científico para correlacionar Factores de Riesgo con LLA.

En los últimos años, cada vez más se conoce acerca de los efectos carcinogénicos de ciertas sustancias presentes en el ambiente, que interactúan con poblaciones vulnerables como los niños. A pesar que se han identificado

estas sustancias, asociarlas directamente con un grupo de casos en una región determinada es complejo.

Se conoce también múltiples variables que excluyen a los factores ambientales para el desarrollo de LLA, por ejemplo el origen étnico, la alimentación materna y en las primeras etapas de vida del paciente. Los estudios que busquen relacionar factores de riesgo, en una zona donde la premisa indique una mayor incidencia y/o prevalencia de LLA, requieren de análisis estadísticamente confiables con mayores escalas poblacionales.

En el presente trabajo se busca, que al regionalizar los sitios del estado de Guanajuato, con mayor incidencia de casos de LLA en niños, se enfoque el estudio de correlación de factores ambientales con desarrollo de cáncer.

- Planteamiento de la correlación de Incidencia con las actividades productivas en el estado de Guanajuato.

En el estado de Guanajuato se cuenta con evidencia de la presencia de factores ambientales derivados de las actividades productivas, que de acuerdo a la literatura se conocen como sustancias que afectan la salud en seres humanos. Tal es el caso del Benceno, compuesto orgánico derivado de la combustión incompleta de materia orgánica (combustibles fósiles), presente en emisiones atmosféricas en regiones donde las actividades productivas generan este tipo de sustancias.

Se ha demostrado que algunos de los metabolitos del benceno pueden unirse a macromoléculas como el ADN y dañarlo, y generar especies reactivas de oxígeno (ROS), generando estrés oxidativo. En la mitocondria se genera mayor daño e incremento en el número de copias de ADN mitocondrial (ncADNmt) debido a las especies reactivas.

Una de las hipótesis relacionadas con los efectos cancerígenos del Benceno, es la exposición a la contaminación atmosférica, ya que la combustión de los hidrocarburos generados por vehículos automotores o por la industria que procesa hidrocarburos genera este tipo de compuestos, un estudio reciente en Italia, trató de generar un modelo de regresión logarítmica en la cual un grupo de pacientes con LLA estuvieron expuestos durante su etapa previa al diagnóstico a gases derivados de la combustión de hidrocarburos por automóviles, las mediciones de las partículas PM10 y Benceno en el ambiente, fueron reportadas por los organismos gubernamentales ambientales de la región. No se concluyó una correlación directa con la exposición a estos compuestos y el desarrollo de LLA, ya que los efectos fueron medidos en una etapa en la que diferentes mecanismos para propiciar el desarrollo del cáncer ya habían interactuado, por lo cual enfatizamos la necesidad de realizar estudios donde las múltiples variables de exposición sean homogéneas, al igual que factores poblacionales, étnicos y sociodemográficos del grupo en

estudio, por ejemplo en las regiones donde ubicamos la mayor cantidad de casos registrados en el estado de Guanajuato, se pueden diseñar estudios con población homologada.

Los factores de riesgo ambientales ocupacionales.

La correlación de factores de riesgo de exposición a pesticidas en el padre y la madre del paciente, se identifican antes, durante y en la etapa de lactancia para la madre donde la OR se encuentra en 1.03 y 1.79, esto se refleja en el desarrollo de LLA en pacientes menores 24 meses.

Otro de los factores determinantes relacionados con el desarrollo de LLA es la exposición a pesticidas de uso agrícola. La literatura reporta riesgo, en diferentes momentos de exposición; etapa prenatal, embarazo y lactancia. *Ferreira, Couto. Et al 2013* Estudiaron una población de 252 casos, comparados contra 423 casos control. Resultando que la exposición materna durante el embarazo para el desarrollo de LLA en menores de once meses fue significativo con un aOR de 2.1, CI:1.14, los factores asociados a esta exposición tenían que ver con la edad materna (25 – 34 años), bajo nivel educativo, origen caucásico. También concluyeron que la exposición materna 3 meses antes de la concepción aumenta casi el doble de riesgo de desarrollar LLA en niños menores de un año.

En el presente estudio observamos una alta incidencia, del total de casos reportados contra una tasa de 10 mil habitantes, en la zona norte y noreste del estado, donde las actividades productivas son principalmente agrícolas y ganaderas, es también donde se encuentran algunos de los municipios con menor nivel sociocultural, con índices de pobreza más significativos en relación con las zonas del centro el estado.

Las investigaciones futuras pueden plantear modelos similares al referido en el estudio brasileño (regresión logística incondicional), identificando a mujeres en edad reproductiva de las zonas norte del estado, que se identifiquen con alto riesgo de exposición a pesticidas.

Algunos estudios han tratado de relacionar objetivamente la exposición al Benceno, en población cuyo sitio de trabajo o lugar de residencia tienen actividades productivas relacionadas con la emisión de hidrocarburos al ambiente, por ejemplo un estudio realizado por *Lagorio, Ferrante, et al. 2013*. Comparó los niveles de metabolitos del benceno en población expuesta a derivados de hidrocarburos contra un grupo control, con la presencia de niveles elevados de metabolitos como el S-PMA en orina. Una de las variables significativas mencionadas es el periodo estacional, ya que la temperatura ambiental modifica las concentraciones atmosféricas de Benceno. Este tipo de estudios pudieran aplicarse en las zonas donde reportamos la mayor cantidad

de casos de LLA, las cuales además son áreas urbanas y con actividades productivas que generan compuestos de la combustión de hidrocarburos.

Conclusiones.

El presente estudio identifica los municipios donde se encontraron la mayor cantidad de casos reportados por las instituciones acreditadas de salud pública de Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes pediátricos, como son León, Irapuato, Celaya, Silao. Los cuales se ubican dentro del corredor industrial más importante para el estado de Guanajuato.

Los picos de mayor incidencia para LLA en el estado de Guanajuato, fueron los registrados durante los años 2013 y 2014. La incidencia de LLA por cada 10 mil habitantes en total en el estado de Guanajuato fue de 3.4. Los municipios con mayor riesgo son Xichú, Dolores Hidalgo, Pueblo Nuevo

El municipio con mayor incidencia anual para casos de LLA corresponden a León, Irapuato y Celaya, lo que también correlaciona estos municipios con áreas urbanas con emisiones importantes de contaminación ambiental, hidrocarburos, solventes y relacionados a la actividad agrícola.

No existe un registro previo, que agrupe el total de casos de Leucemia Linfoblástica Aguda en estado de Guanajuato en población pediátrica.

Con el propósito de contribuir a la investigación científica relacionada con la correlación de factores de riesgo medio – ambientales y población humana. Enfocado a la Leucemia Linfoblástica Aguda, identificada como el principal tipo de cáncer en niños.

Los efectos de algunos compuestos contaminantes en el ambiente, derivados de las actividades productivas humanas, han sido ampliamente descritos en la literatura, en el estado de Guanajuato han sido identificados en diferentes municipios. Al contar con regiones de mayor incidencia y prevalencia de LLA, el peso de las poblaciones reportadas en estudios de causalidad adquirirá mayor relevancia estadística y por lo tanto mayor validez científica.

Aspectos éticos.

El estudio se rige de acuerdo a los lineamientos establecidos en la Ley General de Salud en Materia de Investigación de México.

Los datos de los pacientes obtenidos de los registros clínicos guardan un estado de confidencialidad absoluta, de acuerdo a las normas oficiales de la ley de protección de datos personales.

El presente estudio no representa un riesgo para la población pediátrica, busca generar información epidemiológica con validez estadística. Para determinar líneas de investigación en el futuro.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaramos no tener ningún conflicto de interés.

Bibliografía.

1. - Linet M, International long-term trends and recent patterns in the incidence of leukemias and lymphomas among children and adolescents ages 0–19 years. *International Journal of cancer*. 2016. 138 – 139.
- 2.- • Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*. 2015; E359-386.
- 3.- Wilkinson JD, Gonzalez A, Wohler-Torres B, Fleming LE, MacKinnon J, Trapido E, Button J, Peace S: Cancer incidence among Hispanic children in the United States. *Rev Panam Salud Publica* 2005, 18:5-13.
- 4.- • Mejía-Aranguré JM. Incidence of leukemias in children from El Salvador and Mexico City between 1996 and 2000: population-based data. *BMC Cancer* 2005, 5:33.
- 5.- • Laith A Alrudainy. Time Trends and Geographical Distribution of childhood Leukaemia in Basrah, Iraq, from 2004 to 2009. *SQU Med J*, May 2011, Vol. 11, pp. 215-220.
- 6.- ICNIRP (International Commission for Non-Ionizing Radiation Protection) Standing Committee on Epidemiology. Review of the Epidemiologic Literature on EMF and Health. *Environmental Health Perspectives* 2001.
- 7.- Pérez-Saldivar, et al. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptiv epidemiology. *Biomed center Cancer*. 2011.
- 8.- Secretaría de Salud Federal. Perfil epidemiológico del cancer en niños y adolescentes en México. 2011.
- 9.- Laborde A. Children's Health in Latin America: The Influence of Environmental Exposures. *Environmental Health Perspectives*. 2015. 123.
- 10.- Tajuddin S. Genetic and Non-genetic Predictors of LINE-1 Methylation in Leukocyte DNA. *Environmental Health Perspectives*. 2013. 123. Vol. 121. 650 – 651.
- 11.- Belson M et al. Risk factors for acute leukemia in children: a review. *Environmental Health Perspectives*. 2007, 138-45.
- 12.- Lagorio. Exposure to benzene and childhood leukaemia: a pilot case-control study. *BMJ Open* 2013;3:e002275.
- 13.- Khalade. Exposure to benzene at work and the risk of leukemia: a systematic review and meta-analysis. 2010.

- 14.- Dantas F. et al. In Utero Pesticide Exposure and Leukemia in Brazilian Children < 2 Years of Age. *Environmental Health Perspectives*. 2013.
- 15.- Buffler PI. Environmental and Genetic Risk Factors for Childhood Leukemia: Appraising the Evidence. *Cancer Investigation*, 1:60–75, 2005.
- 16.- Zhang. Leukemia-related chromosomal loss detected in hematopoietic progenitor cells of benzene-exposed workers. *Leukemia* (2012) 26, 2494–2498.
- 17.- Regiones Socioeconómicas de México. INEGI. 2016. (<http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/espanol/>).
- 18.- Secretaría de Economía Federal. Informe de actividades económicas del estado de Guanajuato.
- 19.- Elliott y Wartenberg, *Spatial Epidemiology: Current Approaches and Future Challenges*. *Environmental Health Perspectives*. 2004.
- 20.- Waller. *Applied Spatial Statistics for Public Health Data*. Willey. 2004.
- 21.- Rezaeian. Geographical epidemiology, spatial analysis and geographical information systems: a multidisciplinary glossary. *J Epidemiology Community Health* 2007;61:98–102.
- 22.- Abrams, et al. Investigating Suspected Cancer Clusters and Responding to Community Concerns: Guidelines from CDC and the Council of State and Territorial Epidemiologist. *Recommendations and Reports*. 2013.

GRÁFICA 1. TOTAL DE CASOS DE LLA POR AÑO EN EL ESTADO DE GUANAJUATO



GRÁFICA 2. Distribución de casos de leucemia Linfoblástica aguda en diferentes municipios de Guanajuato para el periodo 2010-2016.

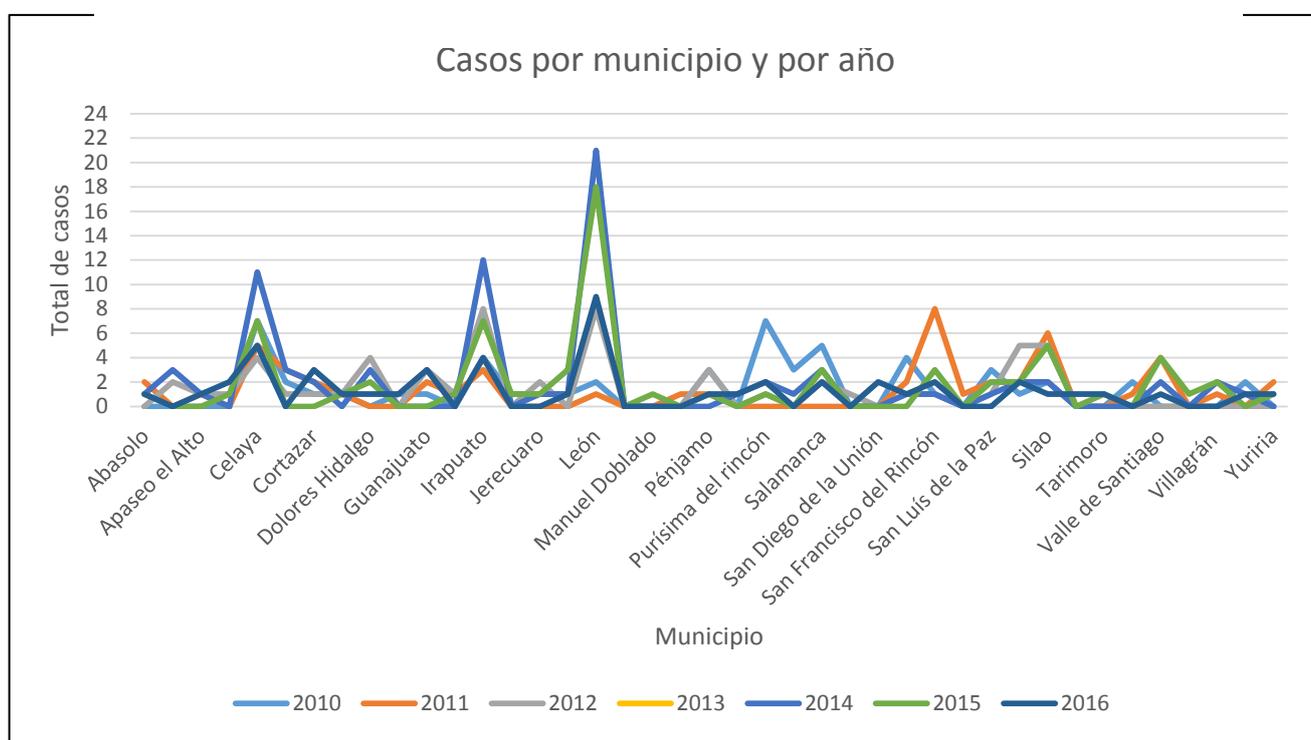
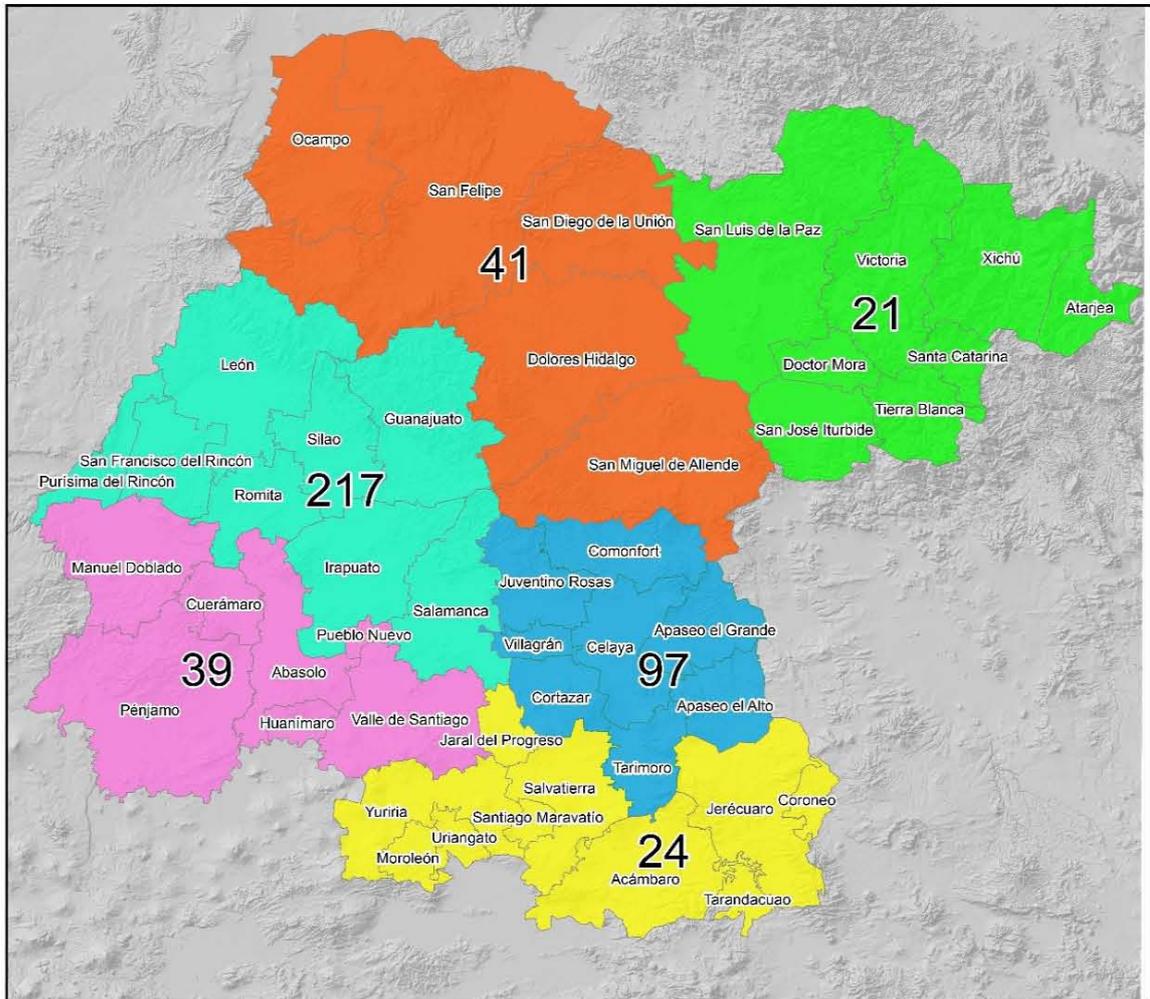


Figura 3.

Distribución de casos de LLA en menores de 18 años, por regiones en el estado de Guanajuato



<p><u>REGIÓN I. NORESTE</u></p> <p>Dr. Mora 2.52</p> <p>San José Iturbide 0.79</p> <p>San Luís de la Paz 3.04</p> <p>Victoria 1.66</p> <p>Xichú 13.67</p> <p>NORESTE promedio 4.34</p>	<p><u>REGIÓN II. NORTE</u></p> <p>San Miguel de Allende 2.68</p> <p>Dolores Hidalgo 5.19</p> <p>Ocampo 1.34</p> <p>San Felipe 2.82</p> <p>San Diego de la Unión 2.51</p> <p>NORTE promedio 2.91</p>
<p><u>REGIÓN III. CENTRO-OESTE</u></p> <p>Guanajuato 1.93</p> <p>Irapuato 3.01</p> <p>León 1.87</p> <p>Purísima del Rincón 5.44</p> <p>Romita 2.25</p> <p>Salamanca 2.70</p> <p>San Fco. del Rincón 4.85</p> <p>Silao 3.80</p> <p>CENTRO-OESTE promedio 3.23</p>	<p><u>REGIÓN IV. SUR-OESTE</u></p> <p>Abasolo 1.96</p> <p>Cuerámara 6.08</p> <p>Huanímara 5.07</p> <p>Manuel Doblado 0.89</p> <p>Pénjamo 2.46</p> <p>Pueblo Nuevo 5.97</p> <p>Valle de Santiago 2.89</p> <p>SUR-OESTE promedio 3.71</p>
<p><u>REGIÓN V. SUR</u></p> <p>Acámbaro 1.68</p> <p>Jaral del Progreso 2.77</p> <p>Jerécuaro 3.10</p> <p>Moroleón 0.77</p> <p>Salvatierra 0.76</p> <p>Tarandacuao 2.95</p> <p>Uriangato 1.77</p> <p>Yuriria 1.94</p> <p>SUR promedio 1.97</p>	<p><u>REGIÓN VI. CENTRO-ESTE</u></p> <p>Apaseo el Alto 2.46</p> <p>Apaseo El Grande 1.76</p> <p>Celaya 3.57</p> <p>Comonfort 4.35</p> <p>Cortazar 3.57</p> <p>Juventino Rosas 1.38</p> <p>Tarimoro 4.04</p> <p>Villagrán 2.89</p> <p>CENTRO-ESTE promedio 3.00</p>

TABLA 4. Tasa de incidencia por región en el estado de Guanajuato por cada 10 mil habitantes.

