



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"

UMAE CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

**EPIDEMIOLOGIA DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS EN NIÑOS QUE FUERON
ATENDIDOS EN LA UMAE CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
ENTRE 1996 A 2013**

TESIS

DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO EN:

HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTADA POR:

DRA. MARIA ANGELICA MARTINEZ MARTELL

ASESORES DE TESIS:

M. EN C. ELVA JIMÉNEZ HERNÁNDEZ
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA Y

TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

DRA. BERENICE SANCHEZ JARA

HEMATOLOGIA PEDIATRICA CMN LA RAZA

DR. ARTURO FAJARDO GUTIERREZ

UNIDAD DE INVESTIGACION EN EPIDEMIOLOGÍA CLINICA
HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN SIGLO XXI



R-2015-3502-5

México D.F. 2015



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.

AGRADECIMIENTOS:

A Dios por haberme permitido llegar hasta este punto, además de su infinita bondad y amor, por demostrarme tantas veces su existencia y con ello darme fuerzas para salir delante de cada tropiezo.

A mis padres por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, en mi formación académica como en la vida, por su incondicional apoyo perfectamente mantenido a través del tiempo. En especial a mi madre, por apoyarme en todo momento, por sus consejos y la motivación constante que me permite ser una persona de bien, pero más que nada por su amor.

A mis hermanos y toda mi familia que con su cariño, apoyo y ejemplo ayudaron a forjar mis valores. Así como a todos mis amigos que estuvieron siempre apoyándome en todo momento.

A la Dra Elva Jimenez Hernández por todo el apoyo recibido durante mi formación académica así como por su amistad y apoyo brindado para la realización de esta tesis.

Al Dr Arturo Fajardo por el apoyo y entusiasmo en el desarrollo de esta tesis, así como a todo su equipo de trabajo: enfermera Lupita por su labor en la recolección de datos.

A todos mis maestros por el apoyo y enseñanza : Dra Nora Nancy Nuñez Villegas, Dra Berenice Sánchez Jara, Dra Ana Lilia Hernández Moreno, Dra Guadalupe Ortiz Torres, Dr Joaquín Martínez Amigón, Dra Gabriela Fernández Castillo, Dr Angel García Soto, Dr Octavio Martínez Villegas.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL GENERAL “DR GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

AUTORIZACIÓN

DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO
DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
U.M.A.E. HOSPITAL GENERAL “DR GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”
CMN LA RAZA

DRA ELVA JIMENEZ HERNÁNDEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA SUBESPECIALIDAD EN
HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
U.M.A.E. HOSPITAL GENERAL “DR GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”
CMN LA RAZA

ASESORES DE TESIS:

DRA ELVA JIMENEZ HERNÁNDEZ

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA SUBESPECIALIDAD EN
HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

U.M.A.E. HOSPITAL GENERAL “DR GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”

CMN LA RAZA

DRA BERENICE SÁNCHEZ JARA

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

U.M.A.E. HOSPITAL GENERAL “DR GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”

CMN LA RAZA

DRA NORA NANCY NÚNEZ VILLEGAS
JEFA DE SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
U.M.A.E. HOSPITAL GENERAL “DR GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”
CMN LA RAZA

DR ARTURO FAJARDO GUTIÉRREZ
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

DRA MARÍA ANGÉLICA MARTÍNEZ MARTELL
RESIDENTE DE SEGUNDO AÑO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
U.M.A.E. HOSPITAL GENERAL “DR GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”
CMN LA RAZA



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



***2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón*.**

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA **09/02/2015**

M.C. ELVA JIMENEZ HERNANDEZ

P R E S E N T E

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

EPIDEMIOLOGIA DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS EN NIÑOS QUE FUERON ATENDIDOS EN LA UMAE CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA ENTRE 1996 A 2013

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

Núm. de Registro
R-2015-3502-5

ATENTAMENTE

DR.(A). GUILLERMO CAREAGA REYNA

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

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**

**EPIDEMIOLOGIA DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS EN NIÑOS QUE FUERON
ATENDIDOS EN LA UMAE CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA ENTRE
1996 A 2013**

INVESTIGADORES RESPONSABLES

M.EN C. ELVA JIMENEZ HERNANDEZ

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA
UMAE. DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA CMN "LA RAZA"

DRA BERENICE SANCHEZ JARA

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA
UMAE. DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA CMN "LA RAZA"

DR ARTURO FAJARDO GUTIÉRREZ

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TESISTA

DRA. MARIA ANGELICA MARTINEZ MARTELL

MEDICO RESIDENTE DE 2º AÑO DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA
UMAE. DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA CMN "LA RAZA"

R-2015-3502-5

ÍNDICE:

RESUMEN	9
INTRODUCCIÓN	10
JUSTIFICACIÓN	18
OBJETIVO GENERAL	19
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
HIPOTESIS.....	19
TIPO DE ESTUDIO.....	20
MATERIAL Y MÉTODOS.....	21
VARIABLES	22
CONSIDERACIONES ETICAS	26
RESULTADOS.....	27
DISCUSIÓN.....	39
CONCLUSIONES.....	43
BIBLIOGRAFÍA.....	44

RESUMEN:

Objetivo. Conocer las Características Epidemiológicas de las Leucemias Agudas en Niños que fueron atendidos en el Servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE CMN La Raza entre 1996 A 2013. Se presentan los resultados del análisis de datos de un Registro de Cáncer en Niños de base hospitalaria (RBH) durante el periodo de 1996-2013.

Material y métodos. Se trata de un estudio descriptivo, prolectivo, observacional, en donde se analizan los datos de un RBH. Los casos fueron colectados en forma activa, se buscaron en forma exhaustiva, se registraron en el año de diagnóstico, el diagnóstico de los casos se realizó mediante aspirado de médula ósea y desde 2005 se realizó en forma rutinaria inmunofenotipo en todos los casos, se codificaron utilizando estándares internacionales y se utilizó la Clasificación Internacional para Cáncer en Niños para agruparlos. Se obtuvo la frecuencia (%) en forma global, y estratificada por edad, sexo, subgrupo de leucemias y estado de residencia. Se analizó la mediana (días) del tiempo de diagnóstico (TDg) de los diferentes subgrupos de leucemias.

Resultados. Los principales subgrupos de neoplasias fueron el Ia y Ib (82.9% y 14.8% respectivamente). Según la edad la menor frecuencia de casos fue en los menores de 1 año (2.3%) y la mayor en los de 1 a 4 años (39.8%). Para el subgrupo Ia [leucemia linfoblástica aguda (LAL)] y la edad la frecuencia más alta fue en el grupo de 1 a 4 años (40.9%), los casos fueron más frecuentes en el sexo masculino, se encontró un 56.7% de LAL de riesgo alto, el inmunofenotipo B se encontró en el 86.7%. En el subgrupo Ib [leucemia mieloide aguda (LMA)] la mayor frecuencia de casos fue en el grupo de 1 a 4 años y 10 a 14 años (32.9% y 38.3% respectivamente), la razón M/F fue mayor a 1 en todos los subgrupos de edad, los inmunofenotipos más frecuentes fueron M2 (31.1%), M3 (30.1%) y M4(17.5%). Los casos de niños con leucemia proceden preincipalmente del Estado de México (72.1%) y Distrito Federal (19.4%). No hubo mucha variación en el registro anual de casos durante todo el periodo de estudio. El TDg fue diferente entre los subgrupos y mayor en los Ic y Id.

Conclusiones. Se tuvo consistencia con varias características epidemiológicas de las leucemias señaladas en niños mexicanos y se encontraron frecuencias menores y mayores en algunos subgrupos de edad, los inmunofenotipos más frecuentes de las leucemias del subgrupo Ib fueron la M2,M3 y M4.

INTRODUCCIÓN:

La leucemia es el resultado de la expansión clonal de una célula simple, que será el progenitor leucémico ⁽¹⁾.

La proliferación desordenada de blastos en la médula ósea infiltran la sangre periférica, ganglios linfáticos, bazo, hígado, sistema nervioso central, testículos, y cualquier órgano de la economía. La acumulación de células hematopoyéticas inmaduras en sitios medulares y extra medulares nos da el cuadro clínico característico de las leucemias agudas ⁽²⁾.

La Leucemia Aguda según la línea celular afectada, se clasifica en linfoide o linfoblástica (LLA) y en mieloide o mieloblástica (LMA) con diferentes características morfológicas, citoquímicas, inmunológicas, citogenéticas y moleculares. Estos caracteres permiten subdividir a estos dos grupos de leucemias, en varios subtipos y con implicaciones pronósticas y terapéuticas diferentes. Las más comunes en niños son las leucemias agudas y de éstas, predomina la leucemia linfoblástica aguda hasta en un 85% ⁽¹⁾.

La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer de la Organización Mundial de la Salud ha elaborado el GLOBOCAN 2000; acorde con este registro la incidencia de leucemia aguda en hombres es de 4.9/100 000 habitantes y para las mujeres de 4.0/100 000 habitantes ⁽³⁾. En México, el Registro Epidemiológico de Neoplasias Malignas informa que por cada 100 000 habitantes de la población general, una incidencia anual de leucemias agudas de 2; de leucemia linfoide aguda de 1.3 y de leucemia mieloide aguda de 0.7 ⁽³⁾.

En México los estudios que se han realizado muestran que a partir del segundo año de vida es el principal cáncer y esto se mantiene hasta la adolescencia. Además las LAL tienen un impacto importante sobre la mortalidad en niños mexicanos, siendo el cáncer la segunda causa de muerte en niños de 1 a 14 años y las LLA ocupan el primer lugar entre estos cánceres ⁽⁴⁾.

La LLA se ha venido incrementando durante los últimos años, mientras que para 1982, en la Ciudad de México se reportaba una incidencia de 7 casos por millón en niños menores de 15 años, en 1991 la cifra llegó hasta 22 casos, para el año 2000 se reportó una incidencia de 44 casos por millón/año ^(4,5), y en el 2011 se incrementó a 49.5 casos/millón/año ^(4,6). Es importante mencionar que se ha encontrado que

predomina en algunas delegaciones del Distrito Federal, como Alvaro Obregón, Cuauhtémoc, Gustavo A. Madero, Iztacalco y Venustiano Carranza y hasta ahora no se sabe si es por la elevada densidad de población o porque realmente en estas delegaciones hay mayores factores de riesgo que favorecen su desarrollo ⁽⁴⁾.

Esta incidencia tan elevada en la Ciudad de México, también se ha encontrado en poblaciones hispanas que viven en Estados Unidos de Norte América, como los Ángeles, La Florida y Texas a diferencia de otros grupos étnicos ^(4,5).

En la Ciudad de México no sólo se ha reportado una mayor frecuencia de LLA sino además la relación de niños clasificados clínicamente como alto riesgo se encuentran en una relación de uno a uno con los niños clasificados como riesgo estándar. En la población que se atiende en los EUA la proporción es de 1 a 4 (4,6). El inmunofenotipo pre B está presente en alrededor del 70% de todas las LLA en niños mexicanos, con una frecuencia elevada del inmunofenotipo T, con cerca del 23%. El pico de edad de aparición de las LLA pre B temprana está entre los 2 y 4 años, pero vuelve a tener un pico entre los 6 y 8 años, esto último no reportado en otras poblaciones. Las LAL de células T reportaron un pico de edad entre los 2 y 3 años, situación que no se ha encontrado en otros estudios ^(4,5).

Comparando el Distrito Federal, con el estado de México, en este último existe mayor registro de casos de cáncer, siendo las leucemias las neoplasias más frecuentes hasta 50.8%; probablemente por mayor industrialización como factor de riesgo ^(6,7). En relación con la edad y el sexo, se presentó el mismo patrón entre ambos, donde la mayor incidencia se encuentra en los menores de 5 años, disminuyendo entre los de 5 y 9 años; con una discreta mayor incidencia en el sexo masculino, razón de 1.1:1 ^(7,8,9).

En países desarrollados, como Estados Unidos, la mortalidad infantil por cáncer tiende a descender notablemente, considerándose este hecho como un indicador del mejoramiento en la calidad de los servicios de salud ^(7,8). Por el contrario los datos disponibles en nuestro país reporta un incremento, y de estos la LLA con una tasa de mortalidad de 2.66 x 100,000 niños para el año 2002. Existen reportes de estudios realizados en Estados Unidos, que indican diferencias raciales en el pronóstico de pacientes con LLA y su relación con el estado socioeconómico, identificando un pobre pronóstico para aquellos de raza hispana ⁽³⁾.

En México los estudios que se han realizado, muestran que a partir del segundo año de vida, la LLA es el cáncer más común, y se mantiene hasta la adolescencia y ocupan el primer lugar como causa de mortalidad entre niños de 1 a 14 años ⁽¹⁰⁾.

Numerosos trabajos epidemiológicos han evidenciado diversos factores de riesgo asociados al desarrollo de estas neoplasias, que han permitido formular algunas hipótesis etiopatogénicas ^(11,12). Actualmente diversos investigadores creen que la causa principal de la LLA podría ser una o más mutaciones espontáneas ^(13,14).

La hipótesis de Greaves donde se refiere, que la leucemia linfoblástica aguda ocurre en dos pasos, el primero *in útero* y el segundo durante la infancia, resultado de la falta de exposición a agentes infecciosos en etapas tempranas, la cual aplica principalmente en la leucemia de células pre B ⁽¹⁵⁾. Esta hipótesis se basa en la teoría del requerimiento de exposición a agentes infecciosos comunes para la maduración apropiada del sistema inmune ^(15,16). Por lo tanto la LLA se desarrolla en el contexto biológico de una respuesta inmune aberrante debido a exposición retrasada a infecciones, y por lo tanto, los agentes infecciosos son sólo un disparador indirecto del proceso leucemogénico ^(17,18). Para comprobar esta hipótesis, Flores-Lujano desarrollo un estudio en niños con Síndrome de Down debido que tienen riesgo de 10 a 30 veces más de presentar leucemia linfoblástica aguda de células B. incluyó 57 casos y 218 controles menores de 19 años, que cursaron con infecciones graves que ameritaron hospitalización en el primer año de vida (18,19). Encontrando una asociación entre la infección y mayor riesgo de leucemia OR = 3.45 (IC 95% 1.37-8.66), lo que contradice la hipótesis de Greaves ^(17,18). Sin embargo la investigación sobre el papel de los agentes infecciosos en la etiología del cáncer ha crecido notablemente en las últimas décadas. Una asociación causal entre eventos de infección y el desarrollo de diferentes tipos de cáncer se ha sugerido fuertemente en estudios epidemiológicos, mientras que la capacidad oncogénica directa de un conjunto de patógenos se ha demostrado solo a nivel de laboratorio. ^(18,19). Ahora se reconoce que entre el 15 y 20% de todos los tumores se asocian a agentes infecciosos de manera directa ⁽¹⁸⁾. Sin embargo, los mecanismos de transformación de estos agentes no se limitan a la expresión de oncogenes y a la capacidad para modular la expresión y función de los oncogenes y genes supresores de tumor en las células diana. Otras rutas de transformación se han descrito, en las que, un agente participa a través de mecanismos más indirectos, tales como supresión de la respuesta inmune o respuesta inflamatoria, creando condiciones favorables para el crecimiento tumoral ^(16,17).

Otros investigadores han propuesto que múltiples factores ambientales están relacionados con el desarrollo de la leucemia aguda en niños. Recientes investigaciones refieren como factores de riesgo asociados tales como: edad, sexo, raza, nivel socioeconómico elevado, radiación ionizante *in utero*, radiación ionizante posnatal (terapéutica), peso al nacimiento mayor de 3500 g, pérdidas fetales previas al embarazo, edad materna mayor de 35 años al embarazo, ser primogénito, tabaquismo antes y durante el embarazo, exposición ocupacional de los padres a hidrocarburos, infecciones posnatales tardías (independientemente del microorganismo), ingesta de algunos alimentos inhibidores de la topoisomerasa II, campos electromagnéticos, profilaxis con vitamina K en el recién nacido, uso posnatal de cloranfenicol, agentes quimioterápicos, consumo materno de alcohol durante el embarazo, exposición del niño a insecticidas, uso materno de marihuana antes del embarazo, exposición de los padres a benceno o insecticidas, y exposición a radón ^(16,17,18).

En este mismo sentido varios estudios, han planteado la asociación entre la exposición tanto ocupacional como habitacional a pesticidas con el desarrollo de leucemia ^(16,17). Algunos han observado la posible asociación entre la leucemia infantil y la exposición de los padres, a pesticidas, tanto ocupacional como residencial, se ha encontrado durante las últimas décadas asociaciones positivas ⁽¹⁷⁾. En cuanto a la exposición ocupacional en los padres de los niños con leucemia, se ha observado incremento en la incidencia con el uso de pesticidas durante más de 3 años; así como con el uso de derivados del petróleo y pigmentos metales ^(15,16). En parte debido a preocupaciones en torno a los posibles efectos adversos de salud infantil, varias provincias canadienses y los municipios han prohibido recientemente el uso indiscriminado de pesticidas en la propiedad pública o privada. Prohibiciones similares también se están considerando en otros lugares ^(18,19).

El uso de pesticidas a nivel residencial, se asocia con la exposición elevada de los niños con dichas sustancias cancerígenas ^(17,18). El uso de insecticidas piretroides en el hogar resultó ser un predictor significativo de los niveles de metabolitos piretroides urinarios en niños en un estudio longitudinal reciente ⁽¹⁹⁾. Se han encontrado en los niños expuestos, concentraciones urinarias de dos metabolitos de plaguicidas organofosforados (compuestos dimetil y dietil dialquilfosfato), con el uso de pesticidas en el jardín, pero no con el tratamiento de animales domésticos o el uso de pesticidas en interiores en un estudio de Seattle ^(20,21).

Se realizó una revisión sistemática y meta-análisis de estudios epidemiológicos observacionales, examinando la relación previa entre la exposición a plaguicidas

residenciales (antes de la concepción, el embarazo y la infancia) y la leucemia infantil. Aunque ha habido críticas anteriores, ninguno ha incluido una síntesis cuantitativa de los resultados disponibles hasta la fecha ^(17, 19, 20). Por lo que se requieren estudios prospectivos en el biomonitoreo y el descubrimiento de biomarcadores de exposición (especialmente para los plaguicidas excretados rápidamente) ⁽¹⁹⁾.

Estudios epidemiológicos y de biología molecular demuestran en la mayoría de casos de leucemia neonatal, aunque no en todos, su origen intrauterino ^(17,18). Los factores de riesgo para el desarrollo de la misma son : el consumo de alcohol pero no de cigarro, durante el embarazo; lo que incrementa el riesgo principalmente de leucemia mieloide aguda; postulando que el alcohol induce la expresión del citocromo P450, lo cual activa precarcinógenos. Otros estudios han demostrado, incremento en la incidencia en recién nacidos de alto peso, para el desarrollo tanto de leucemia linfoblástica como mieloide, sugiriendo que los elevados niveles de factor de crecimiento similar a la insulina, contribuyen a la leucemogénesis. Así también se ha visto que con la ingesta de alimentos que contienen inhibidores de la ADN topoisomerasa, como lo son frutas y verduras, té, vino y cafeína, se relacionan con el incremento de riesgo de leucemia mieloide ^(19,20).

Al igual que en el aspecto de lugar de residencia, no ha sido muy estudiado, en lo que se refiere a la leucemia, en un estudio realizado en Holanda, se encontró mayor incidencia en los pacientes que residían en zona urbana comparada a la rural. Lo cual se relaciona probablemente con mayor acceso a los servicios de salud y por consiguiente, mayor registro en las zonas urbanas o bien por la industrialización ⁽¹⁷⁾. La ubicación de establecimientos industriales en el entorno de un niño, se consideran como factores de riesgo para desarrollar cáncer. Sans y colaboradores, en 1995 determinaron la prevalencia del cáncer, incluyendo leucemia aguda infantil, la cual disminuía a medida que los habitantes se encontraban a mayor distancia de la industria petroquímica, como en Gran Bretaña ^(19,20). De acuerdo con datos del Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI), en México, los dos distritos principales por actividad industrial son Azcapotzalco y Miguel Hidalgo. De hecho, estas dos áreas forman el paisaje más industrializado de la Ciudad de México, durante más de medio siglo. De acuerdo al número de establecimientos industriales, aparece en primer lugar el municipio de Iztapalapa ^(3, 5, 20). Las instalaciones de mayor prevalencia detectada incluyen pequeños establecimientos como talleres familiares que puede ser una importante exposición de los padres. En 2011 se informó una incidencia de 57,6 casos / millón de niños ^(4, 18, 19). Esta alta incidencia, junto con la gran población de la ciudad (más de ocho millones de habitantes en 2010 en el Distrito Federal, y más de

20 millones de personas en el área metropolitana de la Ciudad de México) se expresan en más de 200 niños con incidencias de leucemia infantil cada año. Durante más de diez años, la distribución espacial de los niños con leucemia en la Ciudad de México fue heterogénea ^(20, 21). En el año 2000, en un estudio longitudinal descriptivo, realizado por investigadores del Instituto Mexicano del Seguro Social, se encontraron tasas de morbilidad estandarizada (MSR), que sugerían una concentración espacial de los casos de leucemia infantil. Para la leucemia linfoblástica aguda, MSR fue más alta en el sur de la Ciudad de México; para la leucemia mieloblástica aguda el MSR fue más alta en el oeste. Además, a partir de nuevas investigaciones, se encontró que entre los pacientes con leucemia aguda, algunos de ellos eran vecinos inmediatos, lo que sugiere que detrás del desarrollo de la enfermedad; existe un factor ambiental que promueve el desarrollo de la misma ^(4, 22, 23).

Otra consideración es la contaminación del aire, un factor de riesgo que se ha estudiado. Knox sugirió una asociación entre la prevalencia de cáncer en la distribución geográfica de los contaminantes del aire ⁽¹⁷⁾. Según el Instituto Nacional de Ecología, el impacto de la contaminación del aire en la Ciudad de México genera 4.000 muertes prematuras al año y 2,5 millones de días de trabajo perdidos ^(5,17). EMBARQ establece que, con cerca de 18 millones de personas y 6 millones de autos, el área metropolitana de la Ciudad de México es una de las ciudades más grandes y concurridas del mundo. Alrededor de 600 nuevos coches entran en servicio cada día, y en 2007 se vendieron poco más de 300.000 coches. En un estudio en el 2002, es alarmante que los vehículos, camiones y autobuses, generan alrededor del 70 % de la contaminación del aire. El otro 30 % se destina a las fábricas, los automóviles pequeños y motocicletas ^(17,19). La contaminación del aire es por lo tanto atribuible principalmente a vehículos pesados. La contaminación de la Ciudad de México se concentra en la parte sur de la misma, y los hijos del conglomerado se encuentran principalmente en el este. Con la evidencia encontrada, es difícil asegurar que la causa de la agrupación espacial se deba, principalmente, a la concentración en la atmósfera de la contaminación en la ciudad ^(17,18).

La radiación ionizante constituye el agente cancerígeno mejor documentado. La relación causa-efecto muchas veces no es lineal, sino que depende de diversos factores (intensidad, fuente de la radiación, dosis total recibida, duración temporal de la exposición, edad de la población, diferente susceptibilidad individual, etc) algunos de ellos no conocidos, que explican los resultados ocasionalmente contradictorios publicados. Los datos obtenidos en animales de experimentación o accidentalmente

expuestos, no se pueden extrapolar a los humanos, y por razones obvias, no se han podido aclarar las dudas planteadas en determinados hallazgos epidemiológicos ^(11, 13, 14).

El periodo de tiempo transcurrido desde el accidente nuclear de Chernobyl es insuficiente para valorar los efectos oncogénicos ⁽¹³⁾. Resultados preliminares indican una mayor incidencia de tumores sólidos, especialmente tiroideos y de sistema nervioso central, entre la población que estuvo más expuesta. Recientemente se ha publicado un incremento de LA infantil en el norte de Grecia, zona afectada por dosis moderada de radiación ⁽¹⁴⁾. Así mismo otro fallo nuclear soviético ocurrido en Chelyabinsk en 1957, que ocasionó contaminación importante del rio Techa, originó un aumento significativo de LA y otros cánceres, entre la población ribereña durante los años posteriores. La relación entre residencias próximas a centrales nucleares y el mayor riesgo de LA ha sido positiva en diversos trabajos y nula en otros ^(13,14).

Otra fuente de radiación ionizante a dosis bajas es la generada por los materiales radiactivos de la corteza terrestre, la radiación cósmica y la atmosférica secundaria a los accidentes nucleares y ensayos militares. Cada persona recibe a nivel del mar una dosis media anual de » 110 milirems y se calcula que contribuye al 5% del total de las LA ⁽⁷⁾.

Otro tipo de radiación que se ha asociado con LA infantil en 1979 es la electromagnética de baja frecuencia. Diversos autores han encontrado un mayor riesgo de LA, linfomas y tumores de sistema nervioso central con la exposición a este tipo de radiación. Sin embargo otros investigadores no han encontrado esta asociación. Debido probablemente en parte a las dificultades metodológicas e interpretativas de los trabajos epidemiológicos ⁽⁷⁾. La exposición intraútero a dichas radiaciones también ha sido relacionada con un riesgo mayor de LA infantil ^(7, 19, 20).

La exposición ocupacional principalmente en industrias relacionadas con el caucho, benzeno y otros hidrocarburos policíclicos, pesticidas, sustancias agroquímicas y metales pesados e incluso exposición doméstica a solventes y pesticidas de los padres, se ha asociado a un mayor riesgo de LLA y LMA entre sus descendientes ^(3,20). La relación más evidente ha sido entre pesticidas y los subtipos LMA M4 y LMA M5 en niños pequeños. También la exposición ambiental doméstica postnatal a pesticidas incrementa el riesgo de LMA y LLA durante la etapa pediátrica ^(23,24).

Excepto la exposición intrauterina a radiación ionizante; los factores ambientales descritos en la literatura siguen siendo controversiales, las cuales deberán resolverse en la medida que se desarrollen mejores estrategias de estudio ⁽²⁵⁾.

En tanto debe recomendarse el distanciamiento a campos electromagnéticos (torres o cables de alta tensión, transformador, aparatos electrodomésticos), eliminar el tabaquismo y el consumo de alcohol por parte de los padres al menos un año antes de concebir un hijo, dejar de fumar frente a los niños y evitar llevar a los niños a lugares donde se permita el consumo de cigarrillos ^(5, 6, 7). Procurar el incremento en el consumo de alimentos con alto contenido de antioxidantes; tal vez se podrían disminuir los casos de leucemia aguda en México, una de las ciudades con mayor incidencia de este tipo de cáncer ^(9,13).

JUSTIFICACIÓN:

Las Leucemia Agudas son el tipo de cáncer más común en los niños, y de éstas la Leucemia Linfoblástica Aguda es la más frecuente hasta en un 85%. Hasta ahora la etiología de la leucemia no se conoce con precisión. Aunque se han identificado varios factores que pudieran estar asociado en su desarrollo. Entre los que se mencionan: La radiación ionizante que constituye la relación causa-efecto, muchas veces no es lineal, sino que depende de diversos factores tales como intensidad, fuente de la radiación, dosis total recibida, duración de la exposición, edad de la población y diferente susceptibilidad individual. También se ha visto un incremento de Leucemia en Zonas altamente industrializadas. Así mismo se ha descrito con la exposición ocupacional de los padres principalmente en industrias relacionadas con el caucho, benzeno y otros hidrocarburos policíclicos. O en zonas agrícolas con la exposición de pesticidas, sustancias agroquímicas y metales pesados.

También se ha asociado a la exposición doméstica de los padres; a solventes y pesticidas con mayor riesgo de LLA o LMA entre sus descendientes. La relación más evidente ha sido entre pesticidas y los subtipos M4 y M5 de LMA en menores de 2 años. También la exposición ambiental doméstica postnatal a pesticidas, incrementa el riesgo de LMA y LLA durante la etapa pediátrica. Es por eso que se plantea el presente estudio para identificar las características epidemiológicas de las Leucemias Agudas en niños que fueron atendidos en el Servicio de Hematología de la UMAE CMN La Raza. Una vez que conozcamos dichas características podremos darnos cuenta si efectivamente hay mayor predominio en ciertos lugares de procedencia, que estén relacionados con mayor industrialización, o de zonas rurales que están expuestos a pesticidas, así como en los grupos de edades que predomina, así como el sexo y los subtipos de Leucemias Agudas. Si logramos obtener los resultados en un período de 18 años en una población considerable, el estudio servirá como base para un segundo estudio de distribución geográfica y en una segunda etapa se identificará si dichas zonas se considerarían como zonas de riesgo, de acuerdo a los factores identificados. y de esta forma determinar las estrategias a seguir, para elaborar programas de prevención de LA en niños. Así mismo las características epidemiológicas se podrán comparar con otras poblaciones nacionales e internacionales.

OBJETIVOS:

OBJETIVO GENERAL:

Conocer las Características Epidemiológicas de las Leucemias Agudas en Niños que fueron atendidos en el Servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE CMN La Raza entre 1996 A 2013.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Conocer las características demográficas de los niños con leucemias Agudas que fueron atendidos en el Servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE CMN La Raza entre 1996 a 2013.

Conocer el lugar de procedencia más común entre el D.F y el Estado de México

Conocer otros lugares de procedencia de los niños atendidos distintos al D.F. y Estado de México

Hipótesis:

No requiere hipótesis por ser un estudio descriptivo.

TIPO DE ESTUDIO:

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, prolectivo y en forma específica es el análisis de los datos registrados de un Registro de Cáncer de base hospitalaria.

TAMAÑO DE MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Tamaño de muestra

Se incluirán a todos los pacientes que fueron atendidos con el diagnóstico de leucemia aguda en el Servicio de Hematología Pediátrica del CMN La Raza en el periodo comprendido entre Enero de 1996 a Diciembre de 2013.

Numeradores. Para estimar la frecuencia de las diferentes variables, el numerador lo constituyó el número de casos por subgrupo de leucemias, edad, o estado de residencia. Sólo se tomaron en cuenta los casos de los niños diagnosticados por primera vez.

Denominadores. Fue el total de casos diagnosticados con leucemia en la UMAEHGCMLR durante el periodo de estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS:

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes diagnosticados con Leucemias Agudas, ya sea leucemia linfoblástica aguda o mieloide aguda diagnosticados en el servicio de Hematología Pediátrica en el periodo comprendido entre Enero de 1996 a Diciembre de 2013.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes con diagnóstico de leucemia Linfoblástica aguda o mieloide aguda de novo de cualquier subtipo FAB en el período comprendido entre Enero de 1996 a Diciembre de 2013.
- Menores de 16 años
- Ambos géneros
- Originarios y residentes del Distrito Federal , Estado de México y otros estados

CRITERIOS DE NO INCLUSION

Pacientes que no se cuente con sus datos completos

CRITERIOS DE ELIMINACION

- No aplica

VARIABLES:

Frecuencia de leucemias durante el periodo de estudio en forma global y por subgrupos, según edad, sexo y lugar de residencia, año de diagnóstico, inmunofenotipo y tiempo de diagnóstico de los subgrupos de leucemia.

Variables dependiente: Frecuencia de leucemias durante el periodo de estudio.

Variables independientes: Sexo, edad, lugar de residencia, grupo y subgrupo de leucemias, año de diagnóstico, estadio al diagnóstico, inmunofenotipo y tiempo de diagnóstico.

Definición conceptual, operativa y escala de medición de las variables a estudiar				
Variables de estudio				
	Definiciones			
Variable	Conceptual	Operacional	Tipo de variable	Unidad de medida.
De persona				
Sexo	Se refiere a la división del género humano en dos grupos: hombre o mujer. Cada individuo pertenece a uno de estos grupos y a uno de los dos sexos. La persona es de sexo femenino o masculino	Masculino Femenino	Nominal	Masculino Femenino
Edad	Término que se utiliza para hacer mención al tiempo que ha vivido un ser vivo	Tiempo que ha vivido un individuo expresado en años	Ordinal	< 1, 1 a 4, 5 – 9, 10 – 14, 15 y más años

leucemias	Cáncer de la médula ósea	Total de leucemias y subgrupos de las mismas, diagnosticados mediante aspirado de médula ósea	Nominal	De acuerdo a la clasificación de CICI (Grupo I y Subgrupos la (agudas linfoblasticas), Ib (leucemias agudas mieloides), Ic (leucemias crónicas), Id (), le ()
Inmunofenotipo	Determinación de marcadores de superficie celular	Determinación por citometría de flujo	Ordinal	Células B, Células T, leucemia mieloide
Tiempo de diagnóstico	Es el periodo que transcurre desde el inicio de los síntomas debidos al tumor y el diagnóstico por el sistema de salud	Te tomará el tiempo que transcurra entre el inicio de los síntomas señalado por su madre o tutor y la fecha de diagnóstico del reporte histopatológico	Razón	Días
Variable	Conceptual	Operacional	Tipo de variable	Unidad de medida.
De lugar				
Lugar de residencia	El Estado es un concepto político que se refiere a una forma de organización social soberana y coercitiva,	Entidad federativa	Nominal	Distrito Federal, Estado de México, Hidalgo, Queretaro,

	formada por un conjunto de instituciones involuntarias, que tiene el poder de regular la vida nacional en un territorio determinado			Morelos, Guerrero, Chiapas.
De tiempo				
Año de Diagnóstico	Fecha en que se realiza el diagnóstico de TO por patología	Día, mes y años en que se realiza el diagnóstico de leucemia por el servicio de Hematología	Nominal	Año de diagnóstico

Procedimiento para la obtención de los datos.

Las registradoras mencionadas acuden cada tercer día a la UMAEHGCLR para el registro de todos los casos nuevos de cáncer. Previo a la recolección de datos, se capacitó a las registradoras para llevar a cabo una entrevista a los padres para obtener información relativa al cáncer en sus hijos. Una vez registrado el paciente entrevistan a los padres, posteriormente revisan el expediente clínico para obtener información sobre aspectos demográficos de los pacientes, reporte histopatológico, estudios de laboratorio, estudios de imagenología realizados en el paciente para establecer su diagnóstico, fecha de inicio de su tratamiento y tipo de tratamiento administrado.

Para codificar los diferentes casos de cáncer se utilizó el código topográfico y morfológico; para los casos recolectados de 1996 a 1999 se utilizó la segunda edición de la "International Classification of Diseases for Oncology" (ICD-O-2) y para los casos recolectados desde el 2000 a la actualidad la tercera edición (ICD-O-3) (18,20). El inmunofenotipo se obtuvo mediante citometría de flujo (21).

Se utilizó el Programa Child-Check desarrollado por la International Agency for Research on Cancer (IARC) (22), para evaluar la consistencia interna de los registros individuales de cáncer y para efectuar la conversión de la nomenclatura de la ICD-O-2 a la ICCC (17). Este programa realiza cruzamientos entre diferentes variables para buscar inconsistencia entre los datos recolectados. Los cruzamientos que realiza son sexo-topografía, sexo-histología, edad y tipo de tumor, combinación topográfica-morfológica poco probable, errores entre la fecha de nacimiento y el diagnóstico y casos duplicados. El resultado final es una lista de combinaciones poco probables o improbables, las cuáles es necesario revisar y verificar o corregir volviendo a revisar el expediente de los pacientes.

CONSIDERACIONES ÉTICAS:

Todos los procedimientos en este estudio, se realizarán con estricto apego a las normas del reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, del título segundo con aspectos éticos de investigación en seres humanos.

Dichos procedimientos también serán realizados con respecto a los estatutos internos del comité de ética del hospital, así mismo basados en las recomendaciones de las guías propuestas en la Declaración de Helsinki, donde se involucren seres humanos en la investigación biomédica. No requiere consentimiento bajo información ya que es un estudio observacional.

Se resguardará la integridad, confidencialidad y garantías los datos de los pacientes de forma ética.

RESULTADOS:

Se registró un total de 1500 casos de leucemias durante nuestro periodo de estudio, de los cuales 817 (54.5%) fueron de sexo masculino. Según la edad, el mayor número de casos se ubicó en el grupo de 1 a 4 años con 597 casos (39.8%), los menores de 1 año fueron el grupo con menos casos registrados [34 casos (2.3%)] (Tabla 1).

Según el subgrupo de leucemias 1243 casos (82.9%) se clasificaron como agudas linfoblásticas [LAL (subgrupo la de la ICCC)], las agudas mieloides [LAM (subgrupo lb de la ICCC)] se presentaron en el 14.8%, sólo se registraron 16 casos de leucemias crónicas [subgrupo lc] (1.1%) (Tabla 1).

Tabla 1 Frecuencia de casos de leucemias en niños derechohabientes del IMSS atendidos en el Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General UMAE La Raza, periodo 1996-2013 según diferentes variables

Sexo	n	%	Subgrupos*	n	%
Masculino	817	54.5	la	1243	82.9
Femenino	683	45.5	lb	222	14.8
			lc	16	1.1
Total	1500		ld	5	0.3
			le	14	0.9
			Total	1500	
Edad (años)	n	%	Estado de Residencia	n	%
<1	34	2.3	Estado de México	1081	72.1
1 a 4	597	39.8	Distrito Federal	290	19.4
5 a 9	457	30.5	Hidalgo	76	5.0
10 a 14	412	27.5	Otros estados	53	3.5
0 a 14 años	1500		Total	1500	

IMSS= Instituto Mexicano del Seguro Social; UMAE= Unidad Médica del Alta Especialidad; la=Leucemia linfoblástica aguda; lb= leucemia mieloide aguda; lc= enfermedad mieloproliferativa crónica; ld= síndrome mieloproliferativo y otras enfermedades mieloproliferativas; le= leucemias inespecíficas;

En relación con el lugar de residencia en el 72.1% (1081 casos) fueron EM, el 19.4% (290 casos) DF, el 5.0% del estado de Hidalgo (Tabla 1).

En lo referente al grupo de edad y estado de residencia se observó que los menores de 1 año fueron el grupo con menor proporción de casos (variación de 2.1 a 3.8%), como se comentó la mayor proporción de casos fue para el grupo de 1 a 4 años, excepto en el grupo de Otros estados en donde la mayor frecuencia fue para el grupo de 5 a 9 años (Tabla 2).

Tabla 2 Frecuencia de leucemias según edad y estado de residencia en niños derechohabientes del IMSS atendidos en el servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital General del Centro Médico La Raza, periodo 1996-2013												
Grupo de edad (años)	Otros		Hidalgo		Edo Mex		DF		Total		EUA	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
< 1	2	3.8	3	3.9	23	2.1	6	2.1	34	2.3	1029	6.4
1 a 4	15	28.3	28	36.8	438	40.5	116	40.0	597	39.8	7468	46.4
5 a 9	24	45.3	21	27.6	315	29.1	97	33.4	457	30.5	4304	26.8
10 a 14	12	22.6	24	31.6	305	28.2	71	24.5	412	27.5	3290	20.4
0-14	53	100	76	100	1081	100	290	100	1500	100	16091	100

UMAЕ= Unidad Médica del Alta Especialidad; IMSS= Instituto Mexicano del Seguro Social; Edo Mex= estado de México; DF= Distrito Federal; EUA= Estados Unidos de América

Respecto al sexo, en general la mayor frecuencia fue para los hombres, la razón masculino/femenino (M/F) global fue de 1.2; excepto en los menores de 1 año en donde se presentaron más casos en el sexo femenino y la razón M/F fue de 0.8. En todos los Estados la razón M/F global fue mayor a 1 (Tabla 3 y 4).

Tabla 3 Frecuencia de leucemias según grupo de edad y sexo en niños derechohabientes del IMSS atendidos en el Servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital General Centro Médico La Raza, periodo 1996-2013					
Grupo de edad (años)	M		F		Razón M/F
	n	%	n	%	
< 1	15	1.8	19	2.8	0.8
1 a 4	331	40.5	266	38.9	1.2
5 a 9	265	32.4	192	28.1	1.4
10 a 14	206	25.2	206	30.2	1.0
0-14	817	100	683	100.0	1.2

UMAЕ= Unidad Médica del Alta Especialidad; IMSS= Instituto Mexicano del Seguro Social; M=masculino; F=Femenino; M/F= masculino/femenino

Tabla 4 Frecuencia de leucemias según sexo y estado de residencia en niños derechohabientes del IMSS atendidos en el servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital General del Centro Médico La Raza, periodo 1996-2013										
Sexo	Otros		Hidalgo		Edo Mex		DF		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Masculino	28	3.5	40	4.9	585	71.6	163	20.0	817	100
Femenino	25	3.7	36	5.3	496	72.5	127	18.5	683	100
Razón M/F	1.1		1.1		1.2		1.3		1.2	
TOTAL	53	3.5	76	5.0	1081	72.1	290	19.4	1500	100

IMSS= Instituto Mexicano del Seguro Social; UMAЕ= Unidad Médica del Alta Especialidad; M= masculino; F: femenino; Edo Mex= estado de México; DF= Distrito Federal

Según el subgrupo de leucemias, el la (LAL) presentó la frecuencia más alta, se registro un total de 1243 casos (82.9%) y le siguió los subgrupos lb (LAM) y lc (enfermedad mieloproliferativas crónicas) con frecuencias de 14.8 % y 1.1 % respectivamente (Tabla 5).

Tabla 5 Frecuencia de leucemias según subgrupos (ICCC), sexo y lugar de residencia en niños* derechohabientes del IMSS atendidos en el Servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital General Centro Médico La Raza, periodo 1996-2013

Subgrupos	Otros		Hidalgo		Edo Mex		DF		Sexo		Razón M/F	Total		EUA	
	n	%	n	%	n	%	n	%	M	F		n	%	n	%
la	40	76.9	67	88.2	839	83.5	233	80.3	674	569	1.2	1243	82.9	12346	76.8
lb	11	21.2	85	10.5	1564	14.4	472	16.2	125	97	1.3	222	14.8	2305	14.3
lc	0	0.0	0	0.0	10	0.9	6	2.1	9	7	1.3	16	1.1	544	3.4
ld	0	0.0	0	0.0	4	0.4	1	0.3	3	2	1.5	5	0.3	488	3.0
le	1	1.9	1	1.3	9	0.8	3	1.0	6	8	0.8	14	0.9	408	2.5
Total	53	100	76	100	1081	100	290	100	817	683	1.2	1500	100	16091	100

ICCC= International Classification for Childhood Cáncer; *0 a 14 años; IMSS= Instituto Mexicano del Seguro Social; UMAE= Unidad Médica del Alta Especialidad;
 DF= Distrito Federal; la=Leucemia linfoblástica aguda; lb= leucemia mieloide aguda; lc= enfermedad mieloproliferativa crónica; ld= síndrome mieloproliferativo y otras enfermedades mieloproliferativas; le= leucemias inespecíficas; M= masculino; F: femenino; M/F: razón masculino/femenino; Edo Mex= estado de México;

En relación con el número de casos registrados y atendidos, en forma global durante el periodo de estudio se registró de 73 a 98 casos anuales, encontrándose la mayor frecuencia para el EM (de 52 a 67 casos anuales) y para el DF (de 9 a 24 casos anuales), puede considerarse que no ha habido grandes variaciones; el resto de los estados tuvo una frecuencia más baja (Tabla 6).

Tabla 6 Frecuencia de leucemias según lugar de residencia y año de diagnóstico en niños* derechohabientes del IMSS atendidos en el Servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital General Centro Médico La Raza, periodo 1996-2013

Año Dg	Lugar de Residencia								Total	
	Otros		Hidalgo		Edo Mex		Distrito Federal			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1996	5	9.6	2	2.6	59	5.5	22	7.6	88	5.9
1997	8	15.4	4	5.3	65	6.0	14	4.8	91	6.1
1998	5	9.6	1	1.3	72	6.7	15	5.2	93	6.2
1999	5	9.6	8	10.5	57	5.3	16	5.5	86	5.7
2000	4	7.7	2	2.6	58	5.4	16	5.5	80	5.3
2001	4	7.7	4	5.3	52	4.8	23	7.9	83	5.5
2002	1	1.9	5	6.6	53	4.9	14	4.8	73	4.9
2003	0	0.0	6	7.9	60	5.5	9	3.1	75	5.0
2004	5	9.6	3	3.9	57	5.3	9	3.1	74	4.9

2005	2	3.8	5	6.6	63	5.8	10	3.4	80	5.3
2006	2	3.8	3	3.9	55	5.1	20	6.9	80	5.3
2007	4	7.7	2	2.6	64	5.9	16	5.5	86	5.7
2008	1	1.9	5	6.6	62	5.7	13	4.5	81	5.4
2009	1	1.9	3	3.9	53	4.9	24	8.3	81	5.4
2010	3	5.8	4	5.3	59	5.5	18	6.2	84	5.6
2011	0	0.0	3	3.9	65	6.0	11	3.8	79	5.3
2012	1	1.9	11	14.5	67	6.2	19	6.6	98	6.5
2013	1	1.9	5	6.6	61	5.6	21	7.2	88	5.9
TOTAL	52	100	76	100	1082	100	290	100	1500	100
*0 a 14 años; IMSS= Instituto Mexicano del Seguro Social; UMAE= Unidad Médica del Alta Especialidad; Dg.: Diagnóstico										

Como se mencionó el subgrupo la (LAL) fueron las leucemias más frecuentes, pero según grupo de edad, el grupo de 1 a 4 años presentó la mayor frecuencia (40.9%) y la menor fue para los menores de 1 año (1.8%), esta situación fue muy similar tanto para el DF, EM e Hidalgo; el grupo de Otros estados presentó la mayor frecuencia en el grupo de 5 a 9 años (Tabla 7). En lo relativo al sexo la frecuencia fue mayor para el masculino excepto en el grupo de menores de 1 año de edad, en donde la razón M/F fue de 0.5 (Tabla 8).

Tabla 7												
Frecuencia de leucemias agudas linfoblásticas según edad en niños derechohabientes del IMSS atendidos en el Servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital General del Centro Médico La Raza, periodo 1996-2013												
Grupo de edad (años)	Otros		Hidalgo		Edo Mex		DF		Total		EUA	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
< 1	1	2.5	1	1.5	16	1.8	4	1.7	22	1.8	384	3.1
1 a 4	12	30	24	35.8	376	41.6	96	41.2	508	40.9	6231	50.5
5 a 9	19	47.5	20	29.8	272	30.1	84	36.1	395	31.7	3565	28.9
10 a 14	8	20	22	32.9	239	26.5	49	21.0	318	25.6	2166	17.5
0 a 14	40	100	67	100	903	100	233	100	1243	100	12346	100
IMSS= Instituto Mexicano del Seguro Social; UMAE= Unidad Médica del Alta Especialidad; M/F= razón masculino/femenino; EUA= Estados Unidos de América												

En lo referente al inmunofenotipo para las LAL, se realizó en 636 casos y sólo se registró algún linaje en 429 casos (67.5%) y en promedio el 86.7% fue linaje B y 13.3% para el linaje T (Tabla 9).

En el casos del subgrupo Ib (LAM) se registró un total de 222 casos, según la edad la menor frecuencia se encontró en los menores de 1 año (3.6%) y la mayor en el grupo de 10 a 14 años (38.3%). Esta situación fue muy similar tanto en los casos

precedentes del EM y DF, no así en los de Hidalgo y de Otros estados (Tabla 10). En relación con el sexo en todos los grupos de edad la mayor frecuencia fue para los masculinos y las razones M/F fueron mayores a 1 (Tabla 11). El subtipo de las LAM sólo se obtuvo en 103 casos, de los cuales los más frecuentes fueron la M2, M3, M4, con frecuencias de 31.1%, 30.1% y 17.5% respectivamente (Tabla 12).

Tabla 8 Frecuencia de leucemias agudas linfoblásticas según edad y sexo en niños derechohabientes del IMSS atendidos en el Servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital General del Centro Médico La Raza del IMSS periodo 1996-2013									
Grupo de edad (años)	Sexo						Razón M/F	EUA	
	Masculino		Femenino		Total			n	%
	n	%	n	%	n	%			
< 1	7	1.0	15	2.6	22	1.8	0.5	384	3.1
1 a 4	285	42.3	223	39.2	508	40.9	1.3	6231	50.5
5 a 9	223	33.1	172	30.2	395	31.8	1.3	3565	28.9
10 a 14	159	23.6	159	27.9	318	25.6	1.0	2166	17.5
0 a 14	674	100	569	100	1243	100	1.2	12346	100

IMSS= Instituto Mexicano del Seguro Social; UMAE= Unidad Médica del Alta Especialidad; M/F= razón masculino/femenino; EUA= Estados Unidos de América

Tabla 9 Frecuencia de leucemias agudas linfoblásticas según inmunofenotipo* en niños derechohabientes del IMSS atendidos en el Servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital General del Centro Médico La Raza del IMSS periodo 1996-2013					
Año de diagnóstico	Leucemia aguda linfoblástica				Total
	Células B		Células T		
	n	%	n	%	n
2005	39	90.7	4	9.3	43
2006	27	65.9	14	34.1	41
2007	34	87.2	5	12.8	39
2008	42	84.0	8	16.0	50
2009	39	88.6	5	11.4	44
2010	49	92.5	4	7.5	53
2011	38	92.7	3	7.3	41
2012	50	94.3	3	5.7	53
2013	54	83.1	11	16.9	65
TOTAL	372	86.7	57	13.3	429

* El inmunofenotipo en el diagnóstico del tipo de leucemia se implementó en forma rutinaria principalmente desde el año de 2005; IMSS= Instituto Mexicano del Seguro Social; UMAE= Unidad Médica del Alta Especialidad; n= número de casos; LAL= Leucemia aguda linfoblástica; ** Porcentaje de casos con LAL que marcaron para algún linaje

El tipo de riesgo (pronóstico) de las LAL sólo se registró a partir de 2009 y se obtuvo en 351 casos, de las cuales el 53.8 % fueron de alto riesgo (35.3% por leucocitosis y 18.5% por edad). El riesgo habitual se registró en el 43.3 % de los casos; sólo en el 2.9 % no se registró el tipo de riesgo (Tabla 13).

El tiempo de diagnóstico (TDg) fue diferente según subgrupo de leucemias, el mayor fue para los subgrupos Ic (enfermedad mieloproliferativa crónica= 59 días) e Id (síndromes mielodisplásicos= 64 días), en comparación con los subgrupos Ia y Ib (30 y 27 días respectivamente; P < 0.05) (Tabla 14).

Tabla 9 a Frecuencia de leucemias agudas linfoblásticas según inmunofenotipo* en niños derechohabientes del IMSS atendidos en el Servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital General del Centro Médico La Raza del IMSS periodo 1996-2013							
Año de diagnóstico	Leucemia aguda linfoblástica				Total	Total de LAL	
	Células B		Células T			n	%**
	n	%	n	%	n		
2005	39	90.7	4	9.3	43	71	60.6
2006	27	65.9	14	34.1	41	66	62.1
2007	34	87.2	5	12.8	39	70	55.7
2008	42	84.0	8	16.0	50	71	70.4
2009	39	88.6	5	11.4	44	70	62.9
2010	49	92.5	4	7.5	53	68	77.9
2011	38	92.7	3	7.3	41	63	65.1
2012	50	94.3	3	5.7	53	82	64.6
2013	54	83.1	11	16.9	65	75	86.7
TOTAL	372	86.7	57	13.3	429	636	67.5

* El inmunofenotipo en el diagnóstico del tipo de leucemia se implementó en forma rutinaria principalmente desde el año de 2005; IMSS= Instituto Mexicano del Seguro Social; UMAE= Unidad Médica del Alta Especialidad; n= número de casos; LAL= Leucemia aguda linfoblástica;
 ** Porcentaje de casos con LAL que marcaron para algún linaje

Tabla 10 Frecuencia de leucemias agudas mieloides según grupo de edad y estado de residencia en niños derechohabientes del IMSS atendidos en el Servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital General Centro Médico La Raza, periodo 1996-2013

Grupo de edad (años)	Otros		Hidalgo		Edo Mex		DF		Total		EUA	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<1	0	0	1	12.5	6	3.8	1	2.1	8	3.6	344	14.9
1 a 4	3	27.3	4	50.0	50	32.1	16	34.0	73	32.9	817	35.5
5 a 9	5	45.5	1	12.5	39	25.0	11	23.4	56	25.2	446	19.3
10 a 14	3	27.3	2	25.0	61	39.1	19	40.4	85	38.3	698	30.3
0 a 14	11	100	8	100	156	100	47	100	222	100	2305	100

IMSS= Instituto Mexicano del Seguro Social; UMAE= Unidad Médica del Alta Especialidad; Edo Mex= estado de México; DF= Distrito Federal; EUA= niños norteamericanos

Tabla 11 Frecuencia de leucemias agudas mieloides según edad y sexo en niños derechohabientes del IMSS atendidos en el Servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital General del Centro Médico La Raza, periodo 1996-2013

Grupo de edad (años)	Sexo						Razón M/F	EUA	
	Masculino		Femenino		Total			n	%
	n	%	n	%	n	%			
< 1	5	4.3	2	2.3	7	3.5	2.5	344	14.9
1 a 4	36	31.0	30	34.5	66	32.5	1.2	817	35.5
5 a 9	35	30.2	15	17.2	50	24.6	2.3	446	19.3
10 a 14	40	34.5	40	46.0	80	39.4	1.0	698	30.3
0 a 14	116	100	87	100	203	100	1.3	2305	100

IMSS= Instituto Mexicano del Seguro Social; UMAE= Unidad Médica del Alta Especialidad; Edo Mex= estado de México; DF= Distrito Federal; EUA= niños norteamericanos

Tabla 13 Frecuencia de leucemias agudas en niños derechohabientes del IMSS según inmunofenotipo y tipo de riesgo* registrados en el Servicio de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza, periodo 1996-2013

Tipo de leucemia	Tipo de riesgo								Total	
	Alto				Habitual		SC			
	edad		Leucocitosis							
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
LAL	6	6.3	40	41.7	46	47.9	4	4.2	96	27.4
LAL B	51	22.8	63	28.1	104	46.4	6	2.7	224	63.8
LAL T	7	26.9	19	73.1	0	0	0	0	26	7.4
LB	1	20.0	2	40.0	2	40.0	0	0	5	1.4
Total	65	18.5	124	35.3	152	43.3	10	2.9	351	100

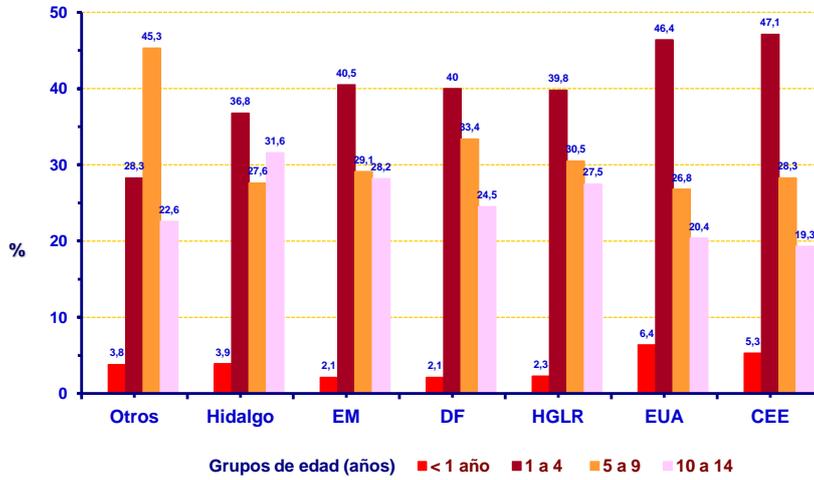
* El riesgo de las leucemias inició su registro desde 2009 a 2013; LAL= Leucemia aguda linfoblástica (9835/39); LAL b= Leucemia aguda linfoblástica de células b (9836/36); LAL t= Leucemia aguda linfoblástica de células t (9837/35); LB= Leucemia aguda de células de Burkitt (9826/3_); SC= Sin clasificar el tipo de riesgo

Tabla 14 Tiempo de diagnóstico según subgrupo (ICCC) de leucemia en niños con leucemia atendidos en el servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital General del Centro Médico La Raza, periodo 1996-2013

Subgrupo de leucemias	n	Tiempo de diagnóstico (días)				
		Mínimo	Q1	Mediana*	Q3	Máximo
Ia	1182	1	15.5	30	57.5	519
Ib	212	1	12	27	48	314
Ic	13	1	30.5	59	181	388
Id	5	1	51	64	86.5	108
Ie	12	1	5	14	22	59

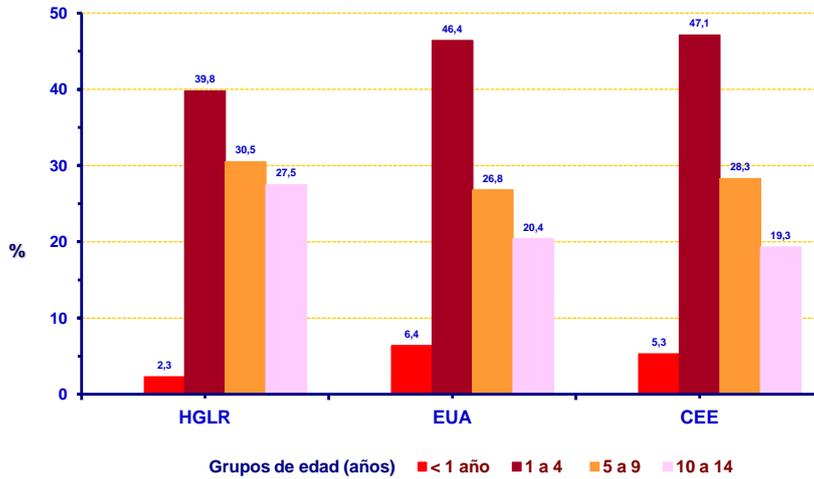
*Kruskal-Wallis H (equivalent to Chi square) = 11.7163, Degrees of freedom = 4; P value = 0.0196; Q1= Cuartil 1, Q3= Cuartil 3; Ia. Leucemia aguda linfoblástica; Ib= Leucemias agudas mieloides, Ic= Leucemias crónica; Id: Síndromes mielodisplásicos, Ie= Leucemias inespecíficas.

Figura 1
Frecuencia de leucemias en niños derechohabientes del IMSS
(HGLR), EUA y la CEE según edad y lugar de residencia,
periodo 1996-2013



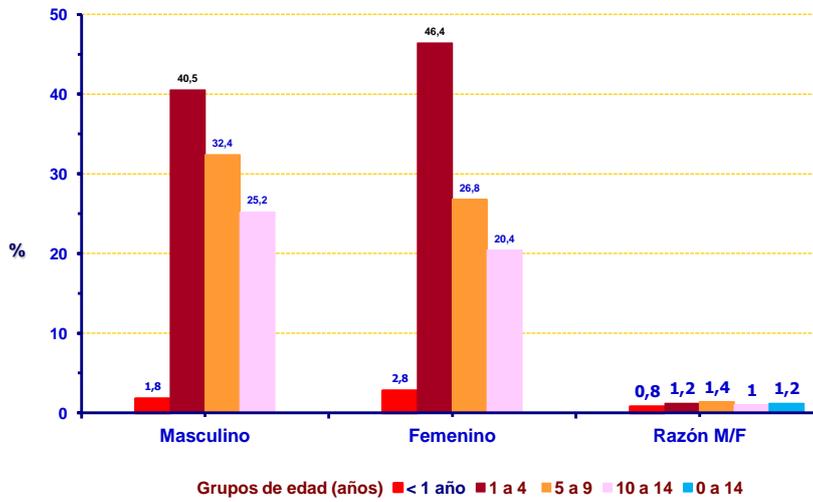
IMSS= Instituto Mexicano del Seguro Social; HGLR= Hospital General Centro Médico Nacional La Raza; EU=Estados Unidos de América; CEE= Comunidad Económica Europea; DF= Distrito Federal; EM= Estado de México; Otros= Son varios estados

Figura 3
Frecuencia de leucemias en niños derechohabientes del IMSS
(HGLR), EUA y la CEE según edad y lugar de residencia,
periodo 1996-2013



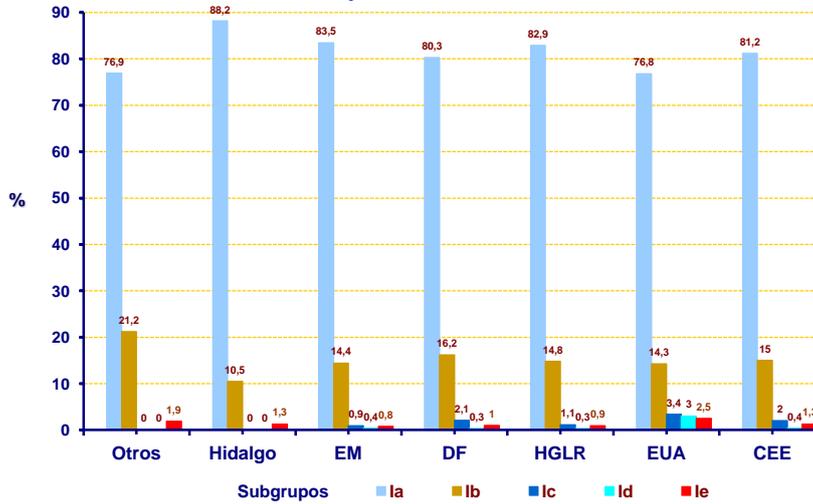
IMSS= Instituto Mexicano del Seguro Social; HGLR= Hospital General Centro Médico Nacional La Raza; EU=Estados Unidos de América; CEE= Comunidad Económica Europea

Figura 4
Frecuencia de leucemias en niños derechohabientes del IMSS (HGLR), EUA y la CEE según sexo, periodo 1996-2013



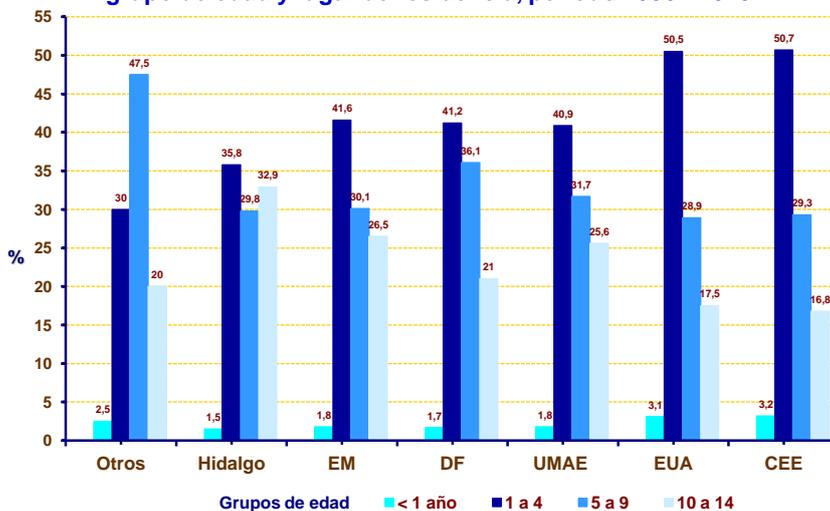
IMSS= Instituto Mexicano del Seguro Social; HGLR= Hospital General Centro Médico La Raza; M/F= Masculino/Femenino

Figura 5
Frecuencia de leucemias en niños derechohabientes del IMSS (HGLR), EUA y la CEE según subgrupo (ICCC) y lugar de residencia, periodo 1996-2013



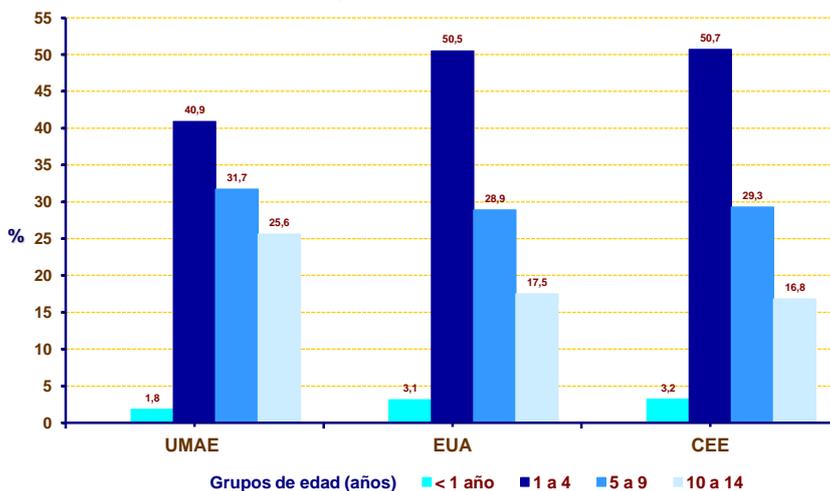
IMSS= Instituto Mexicano del Seguro Social; HGLR= Hospital General Centro Médico Nacional La Raza; EUA= Estados Unidos de América; CEE= Comunidad Económica Europea; ICC= Clasificación Internacional para Cáncer Infantil; DF= Distrito Federal; EM= Estado de México; Otros= Son varios estados;

Figura 8
Frecuencia de leucemias agudas linfoblásticas en niños
derechohabientes del IMSS (HGLR), EUA y la CEE según
grupo de edad y lugar de residencia, periodo 1996 - 2013



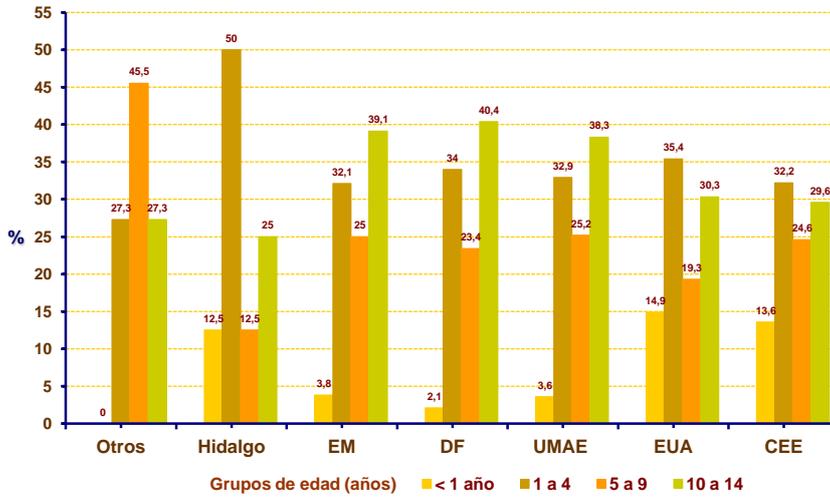
IMSS= Instituto Mexicano del Seguro Social; HGLA= Hospital General Centro Médico La Raza; EUA= Estados Unidos de América; CEE= Comunidad Económica Europea; DF= Distrito Federal; EM= Estado de México; Otros= Son varios estados

Figura 10
Frecuencia de leucemia agudas linfoblásticas en niños
derechohabientes del IMSS (HGLR), según grupo de edad,
periodo 1996 - 2013



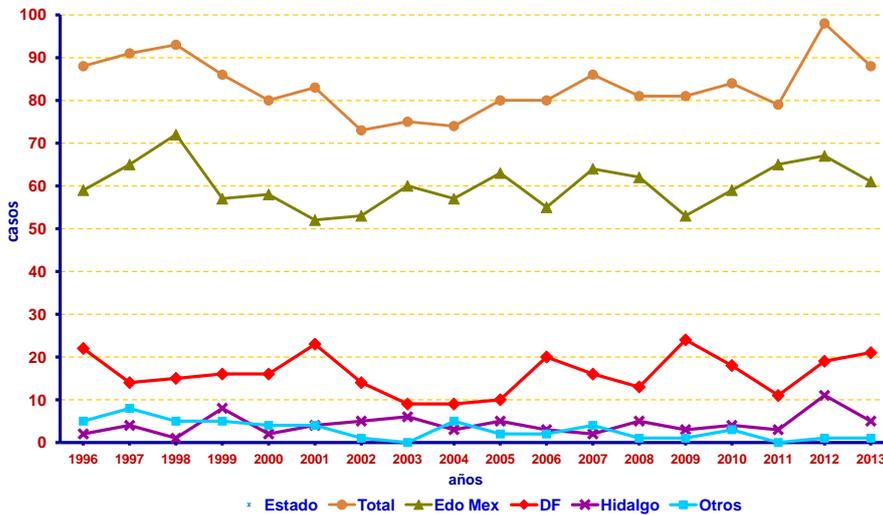
IMSS= Instituto Mexicano del Seguro Social; HGLA= Hospital General Centro Médico La Raza; EUA= Estados Unidos de América; CEE= Comunidad Económica Europea

Figura 12
Frecuencia de leucemias agudas mieloides en niños derechohabientes del IMSS (HGLR), EUA y CEE según grupo de edad y lugar de residencia, periodo 1996 – 2013



IMSS= Instituto Mexicano del Seguro Social; HGLR= Hospital General Centro Médico La Raza ; EUA= niños norteamericanos; CEE=Niños de la Comunidad Económica Europea; DF= Distrito Federal; EM= Estado de México; Otros= Son varios estados

Figura 16
Número de casos nuevos de leucemia en niños derechohabientes del IMSS (HGLR) registrados en forma total y por lugar, periodo 1996-2013



IMSS= Instituto Mexicano del Seguro Social; UMAE= Unidad Médica del Alta Especialidad; DF= Distrito Federal; Edo Mex= Estado de México; Otros= Son varios estados

DISCUSIÓN:

El mejor registro para estudiar la epidemiología del cáncer es un Registro de Base Poblacional (RBP), sólo así se obtiene la incidencia y puede estudiarse la tendencia del cáncer en la población a riesgo (11). Sin embargo los Registros de Base Hospitalaria (RBH), son importantes de establecer y analizar sus resultados, porque son el inicio de un RBP y se colectan datos muy importantes, sobre todo para la población que atiende el hospital y este es el caso de los hallazgos encontrados en el presente trabajo.

Debemos señalar que este estudio es el más grande que se ha realizado en población mexicana en donde se ha analizado exclusivamente un total de 1500 casos de leucemia registrados durante todo el periodo de estudio. Además, los datos recabados cumplen con criterios de calidad para el registro de datos, es un registro activo, prolectivo, la colección de los datos se lleva a cabo por personal capacitado en el registro de datos, las cuales buscaron en forma exhaustiva los datos de los casos registrados; el diagnóstico en todos los casos se realizó mediante aspirado de médula ósea, se registraron en el año en que se diagnosticaron y se utilizaron estándares internacionales para la codificación morfológica y topográfica de los datos colectados, además de que se agruparon de acuerdo a la ICCC (17,23).

Una de las principales limitaciones de los RBH es la dificultad para obtener la incidencia de las enfermedades y como se ha mencionado en general sólo puede obtenerse la frecuencia de los casos atendidos y registrados. También se sabe que las frecuencias (porcentajes) de las enfermedades son medidas limitadas para conocer el riesgo que tiene una población de desarrollar una enfermedad (24) y esa es una de las limitaciones que tuvieron los resultados obtenidos. Sin embargo, el hecho de conocer un poco la epidemiología de las leucemias en la población mexicana, tanto del IMSS como de la población general (5,25), nos dan certeza de que el haber encontrado un menor o mayor porcentaje en algún estrato de edad o por subgrupo, refleja efectivamente el riesgo que tiene la población de niños que estudiamos.

Por lo comentado se obtuvo consistencia con diferentes aspectos conocidos de las leucemias en nuestro país y en el ámbito internacional. Los principales grupos de leucemias según ICCC fueron las LAL y LAM; para las primeras la frecuencia fue de 82.9%, frecuencia mayor a la reportada por países como EUA y CEE (76.7% y 81.2% respectivamente) (7,8); esta situación, sin embargo, es consistente con el hecho de

que los niños de nuestro país tienen una mayor incidencia de leucemias en general y de las LAL en comparación de los niños de los países mencionados (5,25).

Lo mismo podemos decir para las frecuencias obtenidas por edad y sexo en los niños con LAL, en donde la mayor frecuencia se obtuvo para el sexo masculino y una frecuencia baja en los menores de un año (1.8%), un pico de mayor frecuencia en el grupo de 1 a 4 (40.9%) y una frecuencia de 25.6% en el grupo de 10 a 14 años (Tabla 7). Nuevamente situación consistente con la incidencia que se conoce en los niños mexicanos, en donde se ha establecido que se tiene una incidencia menor a la de niños de países desarrollados (7,8) en los menores de 1 año, pero una mayor incidencia en el grupo de 10 a 14 años (5,16). Lo mencionado es muy similar para las leucemias en general.

El inmunofenotipo en las LAL se realizó en 636 casos y sólo se conoció el linaje en 429 (67.5%), ya sea porque no se registró adecuadamente estos datos o porque no hubo marcadores suficientes para determinarlo. Lo que llama la atención es que en promedio se obtuvo frecuencias similares de células B y T (86.7 % y 13.3 % respectivamente) a las que se reportan en la literatura nacional e internacional (25,26). Lo anterior pudo deberse a que este sesgo de selección es aleatorio y muy probable es de tipo no diferencial, los cuales se conoce pueden subestimar más que sobrestimar el efecto que se busca.

El pronóstico en los niños con LAL se establece conociendo el tipo de riesgo que tienen los niños, analizando el tipo de células (B o T), la carga tumoral y/o edad (27). En ese sentido los datos obtenidos en el presente trabajo (53.8% de alto riesgo) (Tabla 13) son consistentes con lo mencionado en la literatura, en donde se ha establecido que los niños mexicanos con LAL tienen mayor riesgo al de niños de países desarrollados (25,27).

En relación con las LAM en forma global la frecuencia encontrada (14.8%) es la que más se reporta en el ámbito mundial (6-9,28). Lo que llama la atención y no había sido reportado en el ámbito nacional, es la frecuencia encontrada en los subgrupos de menores de 1 año y 10 a 14 años (Tabla 10).

En relación con los menores de 1 año, la frecuencia señalada en países desarrollados es entre 13.0% y 15.0% (6-8,29,30) e incluso en hispanos residentes de EUA (31), lo cual contrasta con el 3.6% encontrado en nuestro estudio. Cabe comentar que en el noreste de nuestro país se ha encontrado una cifra un poco mayor (8.0%) (32), pero

también baja en comparación de lo reportado en países desarrollados. Varias pueden ser las causas de la baja frecuencia encontrada en nuestro estudio, el subregistro y/o subdiagnóstico pudieran ser las principales y consideramos que debido a la buena calidad del registro de los casos, lo cual incluyó una búsqueda exhaustiva de los mismos, nos inclinamos a que el principal problema es una falta de diagnóstico en estos niños, porque las LAM en este subgrupo de edad (menores de 1 año) son de muy mal pronóstico y podrían confundirse con un proceso infeccioso grave y morir sin establecerse el diagnóstico de fondo (30).

En lo referente al subgrupo de 10 a 14 años, la mayor frecuencia encontrada en comparación de los niños norteamericanos (38.3% vs 30.3% respectivamente) (Tabla 10), está acorde con lo que se conoce de las LAM en los niños de nuestro país, en donde se ha reportado una incidencia mayor a la que se reporta en los niños de países desarrollados (7.7 vs 8.5 por 1,000,000 niños/años en niños mexicanos) (25,28,29).

En lo referente al inmunofenotipo de estas leucemias, encontramos que también una de las más frecuentes fue la M3 como se reporta en niños anglosajones (7,28). Sin embargo debemos señalar que también en los datos encontrados las más frecuentes fueron la M2, M3 y M4 (31.1%, 30.1% y 17.5% respectivamente) (Tabla 12); frecuencias similares a lo reportado en niños del noreste de nuestro país (32), pero consideramos que las frecuencias encontradas en nuestro estudio son más precisas debido a que el número de casos que estudiamos fue mayor (103 vs 50 casos del estudio de Monterrey).

En relación con el tercer grupo de leucemias o sea las linfoblásticas crónicas (subgrupo Ic) se obtuvo una frecuencia (1.1%) muy similar a lo reportado por la CCE (6,8,30), en donde la frecuencia varía entre 1.3 a 2.0%, lo cual contrasta con lo que se reporta para niños norteamericanos (3.4%) (7). No sabemos a qué se deben estas diferencias, pero posiblemente en el caso de los niños mexicanos y dado que el tiempo de diagnóstico es mayor en este subgrupo en comparación de los subgrupos Ia y Ib, es posible que se estén diagnosticando en niños mayores (adolescentes de 15 a 19 años, datos con los que no contamos) y/o puedan pasar de leucemias crónicas a crisis blásticas y diagnosticarse como leucemias agudas, como se ha reportado puede suceder en este tipo de leucemias (33). En lo referente al sexo también se fue consistente con lo reportado en la literatura, es mayor la frecuencia en el sexo masculino.

Sólo con el número de casos registrados anualmente no es posible conocer la tendencia de las leucemias, porque la tendencia sólo se conoce mediante las tasas de incidencia y esto deberá ser evaluado analizando el total de casos registrados principalmente en los estados del DF y Estado de México y obtener las tasas respectivas.

En relación con el tiempo de diagnóstico (TDg) según subgrupo de leucemias fue diferente y sobre todo fue mayor en los subgrupos Ic y Id, en comparación de los subgrupos Ia y Ib, lo cual está acorde con lo crónico o agudo de la enfermedad. Asimismo, es consistente con el TDg que se reporta para las leucemias en general (TDg de 11 a 39 días) (34). Lo interesante es que no hay reportes sobre el TDg para las leucemias crónicas o síndromes mielodisplásicos y como se observó el tiempo fue el doble al de las leucemias agudas (Tabla 14).

CONCLUSIONES:

El estudio presentado contiene el mayor número de casos de niños con leucemia analizados (1500 casos). Se encontró consistencia con varias características de las leucemias reportadas en nuestro país. La menor frecuencia de leucemias en el grupo de menores de 1 año se debe principalmente a un menor porcentaje de LAM. Los principales subgrupos de las LAM son M2 (31.1%), M3 (30.1%), M4 (17.5%). El subgrupo de leucemias crónicas (Ic) tiene una frecuencia muy baja (1.1%). El TDg fue mayor para las leucemias crónicas y los síndromes mielodisplásicos. El registro de casos anuales no ha tenido grandes variaciones.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Juárez-Ocaña S, Mejía-Aranguré JM, Rendón-Macías ME, Kauffman-Nieves A, Yamamoto-Kimura LT, Fajardo-Gutiérrez A. Tendencia de seis principales causas de mortalidad en niños mexicanos durante el periodo 1971-2000. La transición epidemiológica en los niños. *Gac Med Mex* 2003;139:325-336.
2. Miller RW, Myers MH. Age distribution of epithelial cancers. *Lancet* 1983;2:1250.
3. Fajardo-Gutiérrez A, Mejía-Aranguré JM, Hernández-Cruz L, Mendoza-Sánchez HF, Gaduño-Espinosa J, Martínez-García MC. Epidemiología descriptiva de las neoplasias malignas en niños (Informe especial). *Rev Panam Sal Pub* 1999;6:75-88
4. Fajardo-Gutiérrez A, Mejía-Aranguré M, Juárez-Ocaña S, Rendón-Macías E, Martínez-García MC. El cáncer, un problema de salud que incrementa en el niño. Un reto para conocer su epidemiología en los niños mexicanos. *Bol Med Hosp Infan* 2001;58:721-742.
5. Fajardo-Gutiérrez A, Rendón-Macías ME, Mejía-Aranguré JM. Epidemiología del cáncer en niños mexicanos. Resultados globales. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2011;49 Suppl 1:S43-70.
6. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. Cancer Treat Rev 2010;36:277-285.
7. U.S. Cancer Statistics Working Group. *United States Cancer Statistics: 1999–2010 Incidence and Mortality Web-based Report*. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute; 2013. Available at: www.cdc.gov/uscs
8. Coebergh JW, Reedijk AM, de Vries E, Martos C, Jakab Z, Steliarova-Foucher E, Kamps WA. Leukaemia incidence and survival in children and adolescents in Europe during 1978-1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. Eur J Cancer 2006;42:2019-2036.
9. Mitra D, Shaw AK, Hutchings K. Trends in incidence of childhood cancer in Canada, 1992-2006. Chronic Dis Inj Can 2012;32:131-139.

10. Moreno F, Loria D, Abriata G, Terracini B. Childhood cancer: incidence and early deaths in Argentina, 2000-2008. Eur J Cancer 2013;49:465-473.
11. González-Miranda G, Fajardo-Gutiérrez A. El registro del cáncer en niños, fundamental para prevenir, atender y controlar la enfermedad. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2011; 49 (Supl 1): S33-S38.
12. Fajardo-Gutiérrez A, González-Miranda G. Calidad del Registro de Cáncer. Aspectos metodológicos. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2011;49 Suppl 1:S39-42
13. Gutiérrez Méndez Alma Delia. Epidemiología de los tumores óseos en niños derechohabientes del IMSS residentes de cinco estados de la República Mexicana (Distrito Federal, Estado de México, Morelos Guerrero y Chiapas), periodo 1996-2012 . Tesis de Especialidad en Pediatría Médica. Facultad de Medicina, UNAM, 2014.
14. Fajardo-Gutiérrez A, Juárez-Ocaña S, González-Miranda G, Palma-Padilla V, Carreón-Cruz R, Ortega-Alvarez MC, Mejía-Aranguré JM. Incidencia general y específica de cancer en niños derechohabientes del IMSS. Rev Med IMSS 2007;45:579-592.
15. Fajardo-Gutiérrez A, Juárez-Ocaña S, González-Miranda G, Palma-Padilla v, Carreón-Cruz R, Ortega-Alvarez MC, Mejía-Aranguré JM. Incidence of cancer in children residing in ten jurisdictions of the Mexican Republic: Importance of the Cancer Registry (A population.based study). BMC Cancer 2007,7:68
<http://www.biomedcentral.com/1471-2407/7/68>
16. Fajardo-Gutiérrez A, González-Miranda G. Cáncer en niños residentes del Distrito Federal. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2011; 49 (Supl 1):S71-S81.
17. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, third edition. Cancer; 2005 Apr 1;103(7):1457–1467.
18. Fritz A, Percy C, Jack An, Shanmugarathnam K, Sobin L, Parkin DM, et al. International classification of disease for oncology ICD-O. 3rd ed. World Health Organization WHO library Cataloguing-in-Publication Data; 2000.

19. Landis RJ, Koch GG. **The measurement of observer agreement for categorical data.** *Biometrics* 1977,33:159-174.
20. Percy C, Van Holten V, Muir C(eds.), *International Classification of Diseases for Oncology 2nd*. Ed. Geneva: World Health Organization, 1990.
21. Béné MC, Nebe T, Bettelheim P, Buldini B, Bumbea H, Kern W, Lacombe F, Lemez P, Marinov I, Matutes E, Maynadié M, Oelschlagel U, Orfao A, Schabath R, Solenthaler M, Tschurtschenthaler G, Vladareanu AM, Zini G, Faure GC, Porwit A. Immunophenotyping of acute leukemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the EuropeanLeukemiaNet Work Package 10. Leukemia. 2011;25:567-574.
22. Kramárová E, Stiller CA, Ferlay J, Parkin DM, Draper GJ, Michaelis J, Neglia J, Qureshi S. Child-Check program. In *International Classification of Childhood Cancer*. IARC Technical Report no. 29. Lyon: IARC, 1996:43-47.
23. Fajardo-Gutiérrez A. Evaluación de la calidad del registro de cáncer. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011; 49 (Supl 1):S121-S124
24. porcentaje y tasa
25. Pérez-Saldivar ML, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, y cols. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer.* 2011 Aug 17;11:355. doi: 10.1186/1471-2407-11-355.
26. Goldberg JM, Silverman LB, Levy DE, Dalton VK, Gelber RD, Lehmann L, Cohen HJ, Sallan SE, Asselin BL. Childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: the Dana-Farber Cancer Institute acute lymphoblastic leukemiaconsortium experience. J Clin Oncol 2003;21:3616-3622.
27. Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, Shuster JJ, Devidas M, Borowitz MJ, Carroll AJ, Heerema NA, Rubnitz JE, Loh ML, Raetz EA, Winick NJ, Hunger SP, Carroll WL, Gaynon PS, Camitta BM. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combinedanalysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG).

Blood 2007;109:926-935.

28. Puumala SE, Ross JA, Aplenc R, Spector LG. Epidemiology of childhood acute myeloid leukemia. Pediatr Blood Cancer 2013;60:728-733.

29. Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S, Bellec S, Désandes E, Clavel J. Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000-2004.
Eur J Cancer Prev. 2010;19:173-181.

30. Biondi A, Cimino G, Pieters R, Pui CH. Biological and therapeutic aspects of infant leukemia. Blood 2000;96:24-33.

31. 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 Jul;18(1):5-13.

32. Rodríguez L, González-Llano O, Mancias C, Pompa T, González G, Sandoval A, Palafox MT, Tamez L, Tovar C, Gómez-Almaguer D. Observaciones sobre la incidencia de leucemias agudas en el Noreste de México. Rev Hematol Mex 2010;11:78-81.

33. de la Fuente J, Baruchel A, Biondi A, de Bont E, Dresse MF, Suttorp M, Millot F. Managing children with chronic myeloid leukaemia (CML): recommendations for the management of CML in children and young people up to the age of 18 years.
Br J Haematol 2014;167:33-47.

34. Dang-Tan T, Trottier H, Mery LS, Morrison HI, Barr RD, Greenberg ML, Franco EL. Delays in diagnosis and treatment among children and adolescents with cancer in Canada.
Pediatr Blood Cancer 2008;51:468-474.