



Universidad Autónoma de Baja California

Facultad de Medicina

Trabajo Terminal para obtener el Diploma de la especialidad en

MEDICINA FAMILIAR

**Factores de riesgo asociados a leucemia linfoblástica en niños y
adolescente del IMSS en Mexicali Baja California**

Asesor de Trabajo terminal

Dra. Sujey Analí Ruiz Magallón

Especialista en Medicina Familiar

Asesor Metodológico

MC. Arturo Landero Ruiz

Jefe del Depto de Educación Médica Continua del ISSSTECALI

Subespecialista en Neurocirugía

Asesor Temático

Dr. Ricardo De León Figueroa

Jefe de Banco de Sangre HGZ 30. IMSS. Subespecialista Hematología Pediátrica

Asesor Estadístico

MC. Rafael Ayala Figueroa

Coordinador de Etapa Básica. Facultad de Medicina Mexicali

Investigador Responsable

C. Mónica Lizeth Pedraza Márquez

Mexicali, Baja California., Junio del 2016.

AUTORIZACIONES



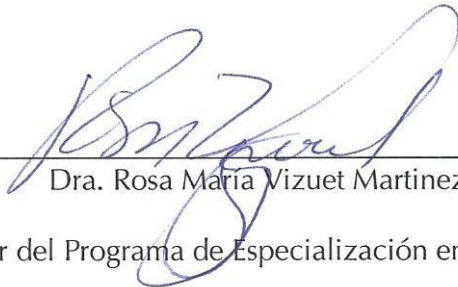
Dr. Clemente Martínez Ruiz

Coordinador Delegacional de Planeación y Enlace Institucional.



Dra. Vanessa Johana Caro

Coordinadora de Educación e Investigación en Salud.



Dra. Rosa María Vizuet Martínez

Profesora titular del Programa de Especialización en Medicina Familiar

**“ FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA EN
NIÑOS Y ADOLESCENTES DEL IMSS EN MEXICALI BAJA CALIFORNIA”**

ÍNDICE

1. Resumen	6
2. Marco teórico	7
3. Planteamiento del problema	14
4. Justificación	15
5. Objetivos:	16
a. Generales	
b. Específicos	
6. Hipótesis	17
7. Metodología	17
8. Diseño de estudio	17
9. Definición y operacionalización de las variables	18
a. Variable dependiente	
b. Variable independiente	
c. Operacionalización de las variables	
10. Universo o población de estudio	19
11. Tamaño de muestra	19
12. Criterios de selección	19
13. Muestreo	20
14. Procedimiento	21
15. Descripción general del estudio	21
16. Aspectos éticos	22
17. Análisis estadístico	22
18. Recursos humanos, físicos y materiales	23
19. Resultados	24
20. Discusión	24
21. Conclusiones	26
22. Sugerencias	26
23. Anexos	
a. Consentimiento informado	27
b. Hoja recolección de datos	28

c. Cuestionario	29
d. Cronograma de actividades.	33
24. Referencias	35

RESUMEN

Objetivo: Conocer los FR asociados a LLA en niños y adolescentes del IMSS en Mexicali.

Material y Métodos: Estudio de casos y controles, observacional, analítico, transversal, retrospectivo. Se realizó en IMSS HGPMF 31 en Mexicali Baja California; la población de estudio fueron los pacientes con diagnóstico confirmado de LLA. El muestreo fue a conveniencia, el tamaño de muestra fue no probabilístico tomando el 100% de los casos y pareando 2 a 1 por sexo, edad y lugar de residencia. Se utilizó estadística descriptiva y prueba de Mantel-Haenszel. Se investigaron antecedentes sociodemográficos, heredofamiliares, ginecoobstétricos, perinatales, hábitos por parte de los padres, exposición a radiación y uso de pesticidas. El número de registro ante SIRELSIS R-2012-11-30.

Resultados: Se estudiaron 38 casos y 76 controles. El promedio de edad fue 7.5 años, 73.6% varones. Se encontró mayor riesgo con tabaquismo materno [*Oddsratio*=3.37 (2.52 – 4.51), $p<0.05$], alcoholismo materno [*Oddsratio*=3.17 (2.41 – 4.17), $p<0.05$], infecciones en el embarazo [*Oddsratio*=2.87 (1.16 – 6.87), $p=0.02$], exposición ocupacional materna [*Oddsratio*=5.60 (1.03 – 30.39), $p=0.04$] y el antecedente de familiar con leucemia [*Oddsratio*=3.03 (1.08 – 8.49), $p<0.05$].

Conclusión: Se encontró mayor asociación al tabaquismo y alcoholismo materno así como las infecciones durante el embarazo y el antecedente de leucemia en la familia. La exposición ocupacional estadísticamente fue significativa sin embargo la amplitud en el intervalo de confianza disminuye el grado de asociación.

MARCO TEÓRICO

La leucemia se define como la proliferación desordenada de blastos en la médula ósea. Por morfología se define como linfoblasto a aquella célula de tamaño pequeño a mediano, con escaso citoplasma cromatina dispersa y en ocasiones con nucléolo visible; es un trastorno maligno de la médula ósea y de la sangre periférica, caracterizado por aumento de la producción de células inmaduras donde se compromete a un linaje ya sea B o T.⁽¹⁾

Se puede extender la presencia de blastos en la sangre, ganglios linfáticos, bazo, hígado, sistema nervioso central, testículos u otros órganos. Los cuatro tipos de leucemia son: leucemia linfocítica aguda (LLA) también llamada linfoblástica, leucemia mielocítica aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielocítica crónica (LMC).⁽²⁾

La leucemia aguda en niños es el tipo de cáncer más frecuente en niños mexicanos menores de 15 años.⁽³⁾

La LLA representa cerca del 77% de toda la leucemia en niños, mientras que en la población adulta sólo representa el 15%.⁽⁴⁾

En México los estudios que se han realizado muestran que a partir del segundo año de vida es el principal cáncer, alcanza su mayor incidencia a la edad de 2 a 3 años (más de 80 por millón al año).⁽⁴⁾

A nivel mundial representa el 23% de los cánceres diagnosticados en niños menores de 15 años. La LLA se presenta con una tasa anual aproximada de 30 a 40 por millón de personas en Estados Unidos (EUA) al año se diagnostica aproximadamente 2900 niños y adolescentes menores de 20 años en los EUA.⁽⁵⁾

En cuanto la LLA del adulto, se demostró en el estudio SEER (Surveillance, Epidemiology and EndResults) una incidencia mayor en la población hispana, con una tasa de 2.6 por cada 100,000 habitantes. Existen dos picos de incidencia por edad a los 5 años con 8 casos por cada 100,000 y a los 85 años de 20 casos por cada 100,000 habitantes.^(6,1)

En Baja California, en menores de 1 año ha aumentado en las últimas décadas, en 1990 residían en el estado 568 562 niños de 0 a 14 años representando el 34.2% de la población y para el 2010 según el Censo de Población y Vivienda su volumen aumento a 899 076 representando el 28.8% de la población. En Mexicali la población de 0 a 14 años representa el 27.4% en total siendo 28.1% hombres y 26.9 mujeres %.⁽⁷⁾

La estadística de las defunciones reportan que en 2009 fallecieron 1200 menores de 15 años representando del 7 - 8% de las defunciones generadas de ese período, por sexo fallecen más niños que niñas, asociándose las principales causas: 49.3% por afecciones originadas en el periodo perinatal y 23.4% por malformaciones congénitas, deformidades y anormalidades cromosómicas. En el grupo de 1 a 4 años el 9.9% ocurre por malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas, 8.8 % por agresiones y 7% por leucemia. En niños de 5 a 9 años el 11.1% lo representan las malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas, la segunda y tercera causa de muerte indican que 8 de cada 100 niños fallecen por leucemia (8.3%). En los niños de 10 a 14 años las muertes registradas por agresiones representan 11.4% y los accidentes de transporte 7%, ocupando la leucemia un 5.3% (INEGI, Estadística defunciones 2009). Según la misma fuente un 73% de la población menor de 15 años es derechohabiente a alguna institución de salud, alrededor de 60% de los niños de 0 a 14 años cuentan con IMSS, aproximadamente un 27% no cuentan con ningún servicio social de salud.⁽⁷⁾

Dentro de los factores de riesgo asociados, la radiación ionizante se considera el único factor ambiental ligado significativamente a la LLA / LMC. La magnitud del riesgo depende de la dosis de radiación, la duración de la exposición, la edad y el tiempo de exposición; sin embargo se ha visto que un efecto importante es la exposición tanto pre concepción y en el periodo postnatal.⁽⁸⁾

Otro factor son los químicos e hidrocarburos tales como el benceno, el cual es conocido como un agente pro cancerígeno conocido relacionándose

directamente al período de exposición con los agentes así como se vio relacionado con la ocupación del padre incluyendo oficios como pintor, mecánico, empleado de fábrica.⁽⁸⁾

Los pesticidas son otros químicos asociados como factor de riesgo; sin embargo se encontró que no son específicos ya que el tiempo de exposición es muy pequeño así como son pocos los niños expuestos a ellos, las fuentes de contacto son por la agricultura, comida contaminada, ocupación paterna y productos para mascotas, algunos estudios reportan que aumenta el factor de riesgo a madres con exposición durante el embarazo. Otro factor asociado es el uso de alcohol, cigarro y drogas ilícitas, se ve más asociado a LMA y aún más al consumo de alcohol por parte de la madre durante el embarazo. El consumo por parte del padre no se asocia como factor de riesgo.⁽⁸⁾

No se encontró asociación entre el tabaquismo antes o durante el embarazo, el uso de drogas como la marihuana antes o durante el embarazo, sin embargo se encuentra relacionado con LLA y LMC, y se explica ya que podría tener un efecto teratogénico.⁽⁸⁾

Dentro de las causas genéticas hay genes descritos como factores de riesgo asociados como el gen MLL ya que se ha visto que la leucemia puede surgir posterior a quimioterapia con inhibidores DNAt2, estas sustancias que pueden encontrarse en comida como frutas, vegetales, legumbres y café.⁽⁸⁾

Los síndromes relacionados son anemia de Fanconi, síndrome de Bloom, ataxia telangiectásica, síndrome Down, síndrome Shwachman y la neurofibromatosis, todos caracterizados por un defecto en la reparación de DNA por una aneuploidia en el cromosoma o traslocaciones anómalas.⁽⁸⁾

Existen agentes infecciosos que se asocian también con LLA, principalmente con virus como Epstein Barr, HTLV1.⁽¹⁾

Para el diagnóstico es una enfermedad aguda caracterizada por dolor óseo, síndrome anémico caracterizado por palidez, taquicardia, astenia, fatiga,

trombocitopenia manifestada por petequias y hemorragia, neutropenia evidenciado por infecciones así como hepato y esplenomegalia, en el laboratorio la presencia de pancitopenia, bicitopenia o leucocitosis y blastos en médula ósea o en sangre periférica.⁽¹⁾

Otras manifestaciones clínicas son la aparición de una tumoración mediastínica observada en 7 al 10% de niños como resultado de infiltración al timo que puede llegar a comprimir grandes vasos, la tráquea e incluso ocasionar un síndrome de vena cava superior o mediastinal superior manifestándose con tos, disnea, ortopnea, disfagia, estridor, cianosis, edema facial, aumento de la tensión intracraneal. El engrosamiento escrotal que puede ser signo de leucemia testicular o hidrocele secundario a obstrucción linfática, afecciones oculares como infiltración leucémica de la órbita, retina, córnea, nervio óptico o conjuntiva, nódulos subcutáneos (leucemia cutis), engrosamiento glándulas salivales (síndrome Mikulicz), parálisis de pares craneales y priapismo.⁽⁹⁾

El diagnóstico inicial se realiza por la sospecha clínica y se confirma con el análisis morfológico de la médula ósea, además se le practica inmunofenotipo y cariotipo para clasificar la enfermedad; la aparición del cromosoma Filadelfia se ha determinado como factor de mal pronóstico.⁽⁹⁾

Se clasifica por morfología según la FAB (Francés – Americano – Británica):

(1)

- 1) L1: células pequeñas con cromatina homogénea escaso citoplasma
- 2) L2: células grandes y heterogéneas, con núcleo irregular y citoplasma variable
- 3) L3: células grandes y homogéneas, con más de 5% de mitosis y por lo menos 25% de células vacuoladas.

Complementando así el diagnóstico con la realización del inmunofenotipo, para determinar su origen como T o B así como su grado de maduración.⁽¹⁾

- 1) Marcadores de células tempranas: CD34, CD117, HLA , TdT

- 2) Marcadores de células B: CD19, CD79a, CD22, cIgM, mIgM.
- 3) Marcadores de células T: CD3, CD5, CD2, CD1a, CD7
- 4) Mieloides: CD13 y CD 33 (marcadores).

Dentro de los exámenes a realizar de primera vez son: biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos completos, pruebas de función hepática, perfil de hierro, ácido fólico, vitamina B12, ferritina, hepatitis virales, HIV, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo por gamagrafía (MUGA), punción lumbar (se realiza con menos de 20,000 leucocitos y más de 50,000 plaquetas), aspirado de médula ósea enviado para hibridación in situ (FISH), cariotipo y estudios moleculares para leucemias T. FISH para el paciente de primera vez con Leucemia de origen B: t(4;11) AL1 –AF4MLL, t(9;22)BCR/ABL, T(1;19) PBX – E2A, t(12;21) TEL/AML1, 11q23. FISH y biología molecular de paciente con leucemia T Notch 1, t(10;14), HIX11-TCR, t(11;14), LMO/TCR, SIL-TAL1, NUP213 –ABL1, HOX11, HOX11L2.⁽¹⁾

El inmunofenotipopre-B está presente en alrededor del 70% de todas las LAL en niños mexicanos, con una frecuencia elevada del inmunofenotipo T, con cerca del 23%.⁽⁴⁾

El pico de edad de aparición de las LLA pre B temprana pero vuelve a tener un pico entre los 6 y 8 años, las LLA de células T tienen un pico entre 2 y 3 años presentando un segundo entre los 6 y 8 años.⁽⁴⁾

En cuanto al tratamiento la profilaxis con quimioterapia intratecal para evitar la infiltración a SNC, la dosis establecida es de 12mgs de Metrotrexato en el día 2 de cada fase y 100mgs de citarabina en el día 8 de cada fase. (Paciente de alto riesgo: 16 aplicaciones, paciente de bajo riesgo; 4 aplicaciones, riesgo desconocido 8 aplicaciones).⁽¹⁾

Fase A de tratamiento: ciclofosfamida 300mg/m² IV en infusión para 3 horas cada 12 horas los día 1 a 3 (6 dosis totales). MESNA: Reposición al 100% en infusión para 24horas, iniciando junto con ciclofosfamida y terminando 6 horas posterior a la última dosis. Vincristina 2mgs IV los día 4 y 11. Doxorrubicina:

50mg/m² en infusión para 24 horas el día 4. Dexametasona 40mgs IV u oral cada 24 horas 1 al 4 y de día 11 a 14. ⁽¹⁾

Fase B de tratamiento: Metotrexato 200mg/m² IV en infusión para 2 horas seguido de 800mg/m² IV para 22 horas (día 1), ácido folínico 24 horas posteriores a término de MTX, 50mgs una dosis y posteriormente 15mgs IV cada 6 horas por 6 dosis. Ara – C: 3g/m² en infusión para 2 horas cada 12 horas por 4 dosis los días 2 y 3. Metilprednisolona 50mgs IV cada 12 horas del día 1 al 3. ⁽¹⁾

Uso de G- CSF (factor estimulante de granulocitos) es de 10mcgs/kg/diario cada 24hrs a partir del día 5 en fase A y del día 4 en fase B. Suspender cuando los leucocitos estén mayores de 3,000 o las plaquetas sean mayores de 60,000. Mantenimiento oral con el esquema de POMP (6-MP 50mg diario, Metotrexato 20mg/m² semanal vía oral, vincristina 2mgs IV mensual por 5 meses, Prednisona 200mg/ día, 5 veces al mes con la vincristina. ⁽¹⁾

Diversos autores han identificado de forma sistemática ciertos factores pronósticos de mortalidad en pacientes pediátricos con LLA. Tales factores son la edad de diagnóstico, el sexo, la presencia de cromosoma Filadelfia t(9;22), cuenta inicial de leucocitos, inmunofenotipo, la respuesta a la quimioterapia en inducción, el estado de nutrición, la raza y el nivel socioeconómico. ⁽³⁾

HISTORIA

La LLA también es conocida como linfocítica aguda. El primer informe de leucemia se atribuye a Velpeau, escrito en 1827. En 1845 Bennett señaló una serie de pacientes que murieron con los bazo aumentados de tamaño introdujo el nombre de “leucocythemia” para escribir ésta condición patológica.

En 1847 Virchow acuñó el término leucemia y lo definió como dos afecciones: Una esplénica y otra linfática, y considera antecedente la afección de dichos órganos. En 1913 las leucemias se clasificaron en agudas y crónicas además de en mieloides y linfoides y en 1917 se reconoció el aumento de su prevalencia entre niños de 1 a 5 años de edad. También se inició el intento de los

médicos por tratarla de forma paliativa con químicos. El primer en emplearse fue la aminopterina, antimetabolito del ácido fólico que podía acelerar el crecimiento de las células leucémicas con buenos resultados e incluso remisión de los síntomas. Se sintetizaron en 1949 antimetabolitos que intervienen con la síntesis de la purina y pirimidina, y se introdujeron la 6-mercaptopurina y alopurinol a la práctica clínica. En 1950 se intentaron nuevos antileucémicos sin gran éxito, y en 1962 se sugiere el tratamiento oral con 4 fases: Inducción a la remisión, consolidación o intensificación, tratamiento intratecal preventivo, mantenimiento o tratamiento prolongado.⁽⁹⁾

ANTECEDENTES

Se tiene el antecedente en 2006, donde se realizan varios estudios donde se empleó un modelo de susceptibilidad a la leucemia para identificar los factores ambientales relacionados con la enfermedad. En la ciudad de México en el 2006 se hizo un estudio de casos y controles donde los casos y controles fueron niños con síndrome de Down, con la diferencia que los casos eran además enfermos de leucemia aguda, donde se vieron los siguientes resultados cuando los padres fumaron más de un cigarro al día un año antes de la concepción de sus hijos, éstos niños tuvieron un riesgo de más de 4 para desarrollar la enfermedad, ingesta de alcohol durante este mismo período tuvo un riesgo de 3.9 con un intervalo de confianza(IC) del 95% de 1.26 a 12.01. La exposición pasiva del niño al humo de tabaco tuvo un riesgo de 3.9 con un IC del 95% de 1.09 a 10.48. Los campos magnéticos de extremadamente baja frecuencia se encontraron asociados también a la enfermedad, los niños que se sometieron a una exposición mayor a 6 milliGauss tuvieron un riesgo de 3.7 con un IC 95% de 1.05 a 13. Vivir cerca de cables de alta tensión tuvo también una asociación positiva, sin embargo no tiene un mecanismo biológico por el cual causan leucemia en niños por lo que no se ha clasificado como un carcinógeno. La exposición en el hogar a cancerígenos es un factor de riesgo importante para desarrollar LLA en niños mexicanos con un riesgo de 2.06 IC 95% de 1.24 a 3.42. Diferentes exposiciones como las del benceno se reportan más altas en la población trabajadora mexicana que en otras

poblaciones. En otro estudio en México muestra que las infecciones tempranas durante el primer año de vida tuvo un riesgo de 3.78 con un IC de 95% de 1.10 a 12.94 y cuando las infecciones fueron graves el riesgo fue de 6.54 con un IC de 95% de 1.83 a 23.37. Este riesgo fue más marcado para los niños mayores de 6 años y en los que tuvieron un menor nivel socioeconómico, concordando este dato con el segundo pico de edad de las LAL en niños mexicanos que ocurre después de los 6 años de vida.⁽⁴⁾

En el 2009 se cuenta con antecedente de revisión donde se tuvo como objetivo determinar factores de riesgo asociados a LLA en niños, se incluyeron 47 niños con leucemia aguda y 47 controles sanos pareados por sexo +/- 3 años y residencia. Se investigaron antecedentes socio-demográficos, heredofamiliares, gineco-obstétricos, perinatales, tabaquismo, alcoholismo exposición a campos magnéticos y uso de pesticidas. Como resultados la edad fue 7.2 mas menos 4.4 años. Existió mayor riesgo si se usó plaguicidas en casa (*Odds ratio*: 2.1, IC 95% de 1.5 a 2.9) o jardín (*Odds ratio* 1.8 IC 95% 1.2 a 2.6), tres meses antes del embarazo. En estos casos se observó mayor frecuencia (no significativa) de pérdida fetal previa, ictericia neonatal, consumo de alcohol por el padre, uso de plaguicidas durante el embarazo en casa o jardín y cercanía de la residencia a campos agrícolas, obteniendo como conclusión el que uso de plaguicidas antes del embarazo en casa o jardín continua siendo un factor de riesgo posiblemente asociado a leucemia aguda en niños.⁽¹⁰⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Leucemia linfoblástica aguda llamada también leucemia linfocítica aguda (LLA) se caracteriza por presentar una proliferación desordenada de células inmaduras de la línea linfóide que surgen de la célula madre en la médula ósea. Se considera la neoplasia más común en niños y constituye un 25% de los cánceres en la edad pediátrica y aproximadamente un 75% de los casos de leucemia en la infancia.

En México incrementa la incidencia de la LLA, los FR atribuibles son en general los descritos a nivel mundial. En la frontera, Mexicali se considera un área contaminada aumentando la incidencia de los factores atribuibles ya mencionados sin embargo es importante revalorarlos y tratar de buscar información que pudiera orientarlos a factores de riesgo con mayor ponderación o incluso desconocidos.

Existen estudios epidemiológicos donde tratan de evaluar posibles factores de riesgo para lograr el desarrollado. Se entiende actualmente que el resultado de la LLA en niños es la interacción de diversos factores ambientales con la susceptibilidad genética en la enfermedad. Es poca la información estadística de la que se puede encontrar en México para la valoración de los factores de riesgo asociado a la enfermedad.⁽¹¹⁾

Por lo anterior y tratando de buscar respuesta mi pregunta es: **¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a leucemia linfoblástica aguda en niños y adolescentes del IMSS en Mexicali Baja California?**

JUSTIFICACIÓN

La Leucemia se considera la primera causa de cáncer en México en niños y adolescentes, la LLA ocupa el 77% presentando mayor afectación en niños de 2 a 3 años. Aunque su etiología se desconoce hasta el momento se ve asociado a distintos factores de riesgo dentro de los cuáles se puede intervenir de cierta manera ya que son en mucho modificables. Así que mediante este estudio se podrá verificar que factores tienden a asociarse con mayor frecuencia pudiendo así diseñar alguna intervención para disminuir la incidencia de esta enfermedad.

La incidencia de la enfermedad va en incremento aunque ahora la mortalidad ha disminuido en un 70% es importante conocer los factores de riesgo. Existe un impacto económico, social y moral que repercute el ámbito familiar. Es importante realizar este estudio, reforzar los factores ya conocidos e incluso

descubrir nuevos atribuibles. Se puede y debe realizar para contribuir a modificar la incidencia de la enfermedad ya que en muchos de los factores son modificables

Debido a la gran demanda los recursos hospitalarios que genera la enfermedad entre los que podemos considerar estancias hospitalarias prolongadas que incluye el uso de quimioterapéuticos, antibióticos y demás medicamentos para estabilizar a los pacientes métodos de gabinete y laboratorio que se utilizan a diario en este tipo de pacientes, así como las medidas de sostén que se emplean para su cuidado.

Es de vital importancia conocer los factores de riesgo asociados a la enfermedad ya que así se puede crear una estrategia o un plan institucional que dé a conocer y difundir la enfermedad. Si bien sabemos que no es una enfermedad prevenible se sabe que si hay varios factores genéticos asociados y en medida de lo que se pueda crear es importante hacer campañas de difusión de información para eliminar estos factores de riesgo modificables que puedan influir en su aparición, una vez disminuyendo éstos; ver la repercusión que hay en la población para lograr corroborar hipótesis y resultados.

OBJETIVOS

GENERAL:

Conocer los factores de riesgo asociados a LLA en niños y adolescentes del IMSS en Mexicali Baja California.

ESPECÍFICOS:

1. Conocer en que sexo y rango de edad en la etapa de la niñez y adolescencia es más frecuente.
2. Identificar la referencia geográfica en que es más frecuente
3. Corroborar si los factores de riesgo atribuibles son los mismos.

4. Establecer a que antecedentes familiares se asocian.
5. Saber a que factores asociados se expone la madre durante la gestación

HIPÓTESIS

Los factores de riesgo asociados son los mismos a los atribuibles, así como la referencia geográfica está relacionada a la presencia de la enfermedad.

MÉTODOLOGÍA

Lugar:

Este protocolo de investigación se llevó a cabo en el Hospital Ginecología - Pediatría Medicina Familiar No. 31 del IMSS en Mexicali Baja California, es un hospital de 2do nivel de atención donde se encuentra la especialidad de medicina familiar, ginecología y pediatría, además cuenta con diversas subespecialidades: neuropediatría, neurocirugía pediátrica, cardiopediatría, inmunología y alergología pediatria, endocrinopediatría, nefropediatría, cirugía pediátrica, traumatología y ortopedia pediátrica. Además cuenta con el banco de sangre que se apoya de la clínica HGZ 30.

DISEÑO DE ESTUDIO

El tipo de diseño a seguir observacional, analítico, retrospectivo, transversal de casos y controles.

DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable dependiente: Leucemia linfoblástica aguda

Variable independiente: Edad, sexo, referencia geográfica, exposición a pesticidas, contacto con radiación ionizante, consumo de alcohol durante la gestación, a hidrocarburos, exposición a pesticidas.

Operacionalización de las Variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición	Indicador	Tipo de Variable
Edad	Es el intervalo de tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento a la actual	Años cumplidos al momento de la entrevista	0 a 16 años	Años Cumplidos	Cuantitativa Discreta
Sexo	Variable biológica y genética que divide a los seres humanos en mujer u hombre	Género	Femenino Masculino	Sexo	Cualitativa Nominal
Leucemia linfoblástica aguda	Neoplasia Maligna más frecuente en edad pediátrica caracterizada por presencia de células inmaduras en el cuerpo con la consecuente disminución de elementos normales de la sangre.	Pacientes con diagnóstico de LLA al momento de la entrevista	LLA NO LLA	Tipo de leucemia inmunofenotipo	Cualitativa Norminal
Referencia geográfica	Referencia espacial o localización geográfica	Referencia espacial o localización geográfica	Rural Urbana	Conocer lugar residen los pacientes	Cualitativa Nominal
Contacto con hidrocarburos	Son compuestos orgánicos formados únicamente por átomos de carbono e hidrógeno.	Contacto con Hidrocarburos	Contacto No contacto	Contacto con Hidrocarburos	Cualitativa Nominal
Hábito ingesta de alcohol durante la gestación	Comportamiento repetido regularmente de ingerir alcohol durante el embarazo	Ingesta de alcohol durante el embarazo	Con Ingesta Sin ingesta	Ingesta de alcohol	Cualitativa Nominal
Exposición a pesticidas	Contacto con sustancias que se designa para prevenir o proteger las plantas.	Exposición a pesticidas	SI No	Exposición a Pesticidas	Cualitativa Nominal

Universo o población de estudio

La población de estudio fueron pacientes afiliados al Instituto Mexicano del Seguro Social quienes acudieron a la consulta de Hematología con diagnóstico de LLA del mes de Febrero del 2013 a Noviembre al 2014. La selección de los controles fueron 2 personas que tengan las mismas características del caso y que no hayan presentado la enfermedad, y que se encontraran sanos al momento de la entrevista.

Muestra

Tamaño de la muestra donde se tomaron el 100% de los casos incidentes y se parearon con 2 controles en edad, sexo y zona de residencia.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CASOS

Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico de LLA.

Pacientes entre las edades de 0 a 15 años con 11 meses.

Padres que autorizaron su participación.

Pacientes que con diagnóstico confirmado por aspirado de médula ósea inmunofenotipo.

Criterios de exclusión

Paciente portador de otro tipo de leucemia: LMC y LMA.

Paciente con edad mayor a 16 años.

Pacientes que no desearon participar en el estudio.

Criterios de eliminación

Paciente que no aceptaron firmar el consentimiento informado.

CONTROLES

Criterios de inclusión

Todos los pacientes con la misma edad y sexo que se encontraban sanos al momento de la entrevista.

Que aceptaron participar en el estudio

Criterios de exclusión.

Pacientes que acudieron a consulta y que se encontraban de estudio para leucemia.

Pacientes con otra patología hematológica.

Pacientes que no firmaron el consentimiento informado.

Criterios de eliminación

Pacientes que no desearon participar en el estudio

Muestreo

Tipo de muestreo fue a conveniencia: Consistió en tomar todos los casos que cumplieron con los criterios de inclusión como objeto de estudio.

Procedimiento

Se procedió a recabar información en el servicio de Hematología del HGP MF No. 31 del IMSS en Mexicali Baja California, sobre los niños que con

diagnóstico confirmado de LLA. Se realizó una base de datos de mayor relevancia sobre el padecimiento como edad, sexo, tiempo de diagnóstico, fase de tratamiento, así como los factores de riesgo considerados de mayor importancia para el padecimiento.

Una vez tendiendo la base de datos, se consideraron todos los niños con diagnóstico de tal manera que la muestra fué no probabilística. Se buscaron dos controles que se parearon con edad, sexo y lugar de residencia, que no tuvieron enfermedad y así ver los factores de riesgo que compartieron.

La obtención de la información tanto de casos como controles se obtuvo mediante entrevista directa, de manera transversal con una hoja de recolección de datos como herramienta un cuestionario con validez de contenido y constricto mediante el análisis por diferentes especialistas del mismo ramo y por otros especialistas en metodología, así como la autorización por escrito mediante el consentimiento informado que permitirá incluirlo en el protocolo.

Una vez recabada la información se utilizaron las medidas de asociación como OR, IC, chi cuadrada para cada factor de riesgo y así obtener el grado de asociación, teniendo así los resultados y conclusiones acerca de los factores de riesgo asociados a LLA en niños y adolescentes en Mexicali Baja California en el HGP MF No. 31 del IMSS.

Descripción general del estudio

En éste tipo de estudios la medida de la fuerza de la asociación entre una exposición y el desenlace de una enfermedad se estima calculando la razón de ocurrencia oddsratio y chi cuadrada.

ASPECTOS ÉTICOS

Confidencialidad de resultados.

La presente investigación es acorde con los lineamientos de materia de investigación y ética se encuentran establecidos en las normas e instructivos internacionales como la Ley General de salud de México con su reglamento en materia de investigación para la salud capítulo VII, desarrollo de la enseñanza y la investigación tecnológica para la salud última reforma DOF 04-05-2014, y de acuerdo a la declaración de Helsinki última revisión (64va) en fortaleza Brasil 2013.

Antes del inicio del estudio el protocolo fue sometido al comité local de investigación de la unidad hospitalaria y autoridades competentes. Conforme a los requisitos legales locales, así como representación sindical para su visto bueno. La información fue estrictamente confidencial sólo manejada por el investigador y sus asesores previamente autorizada con el consentimiento informado.

Análisis estadístico

Se utilizan:

1. Media
2. Mediana
3. Medidas de dispersión
4. Oddsratio
5. IC
6. Chi Cuadrada

RECUSOS HUMANOS, FÍSICOS Y MATERIALES

Recursos humanos

Las personas que elaboramos este protocolo son las Doctoras Alma Lilia Ibarra y Rosa María Vizuet Martínez como coordinadoras del curso de especialidad participando en la revisión de protocolo, aporte de ideas para la metodología y obtención de recursos. El Dr Ricardo De León subespecialista en hematología como asesor temático, proporcionando información bibliográfica así como en la elaboración de cuestionario para la investigación, proporcionando a los casos. El Dr. Arturo Landero maestro en ciencias y subespecialista en neurocirugía como asesor metodológico quien apoya en la estructuración, asesoría para la elaboración adecuada del protocolo. El Maestro en Ciencia Rafael Ayala quien es Coordinador de la etapa básica de la facultad de medicina, en la elaboración del análisis estadístico de las variables y la Dra. Monica Lizeth Pedraza Marquez quien elaboró el protocolo así como se encargó de buscar los casos y dos controles recabar información mediante elaboración de cuestionario y revisión de expedientes.

Recursos físicos y materiales

El estudio se llevó a cabo en el HGP MF No. 31 IMSS en Mexicali, así como en el banco de sangre de la HGZ 30 IMSS donde se lleva a cabo la consulta de hematología pediátrica para los casos mediante la revisión de expedientes y entrevista directa con los pacientes.

Para los controles se buscaron con la misma edad, sexo, lugar de residencia al caso; en lugares que no fuera el hospital, principalmente en pacientes sanos para evitar el sesgo de Berks

RESULTADOS

Se estudiaron 38 casos pareados con 76 controles. El promedio de edad en casos y controles fue 7.5 años, 73.6% varones todos con diagnóstico confirmado por biopsia de médula ósea. Se encontró mayor riesgo con tabaquismo materno [*Oddsratio*=3.37 (2.52 – 4.51),*p*<0.05] y alcoholismo materno [*Oddsratio* =3.17 (2.41 – 4.17),*p*<0.05], infecciones en el embarazo [*Oddsratio* =2.87 (1.16 – 6.87), *p*=0.02], exposición ocupacional materna [*Oddsratio* =5.60 (1.03 – 30.39), *p*=0.04] y el antecedente de familiar con leucemia [*Oddsratio* =3.03 (1.08 – 8.49), *p*<0.05]. No se encontró asociación con el uso de pesticidas, residir cerca de campos agrícolas, contacto con radiación ionizante o no ionizante, tabaquismo o alcoholismo paterno, antecedente de cáncer en la familia, exposición ocupacional del padre por estar en contacto con materiales que contengan hidrocarburos.

Cuadro 1. Antecedentes personales patológicos de los casos y controles

	Caso n = 38	Control n = 76	OR	Riesgo IC 95%	X ² p:
Pesticidas	22	36	1.52	(0.69 – 3.35),	p: 0.29
Radiación	26	48	1.26	(0.55 – 2.89),	p: 0.57
<i>Tabaquismo materno</i>	6	0	3.37	(2.52 – 4.51),	p: <0.05
<i>Alcoholismo materno</i>	3	0	3.17	(2.41 – 4.17),	p: <0.05
<i>Infecciones durante embarazo</i>	14	13	2.82	(1.16 – 6.87),	p: 0.02
<i>Exposición ocupacional materna</i>	5	2	5.60	(1.03 – 30.39),	p: 0.045
Tabaquismo paterno	8	14	1.18	(0.44 – 3.12),	p: 0.73
Alcoholismo paterno	5	18	0.48	(0.16 – 1.43),	p: 0.19
Antecedente familiar cáncer	18	30	1.38	(0.62 – 3.02),	p: 0.42
<i>Antecedente familiar leucemia</i>	10	8	3.03	(1.08 – 8.49),	p: 0.03
Exposición ocupacional paterna	5	7	1.49	(0.44 – 5.06),	p:0.51
Para establecer asociación de la enfermedad con los factores de riesgo, se consideró significativo un OR cuyo IC al 95% excluyera a la unidad y un valor <i>p</i> < 0.05					

DISCUSION

Se realizaron analizaron los resultados obtenidos en esta investigación con otras fuentes bibliográficas. Comparando con Martin Belson et al⁽⁸⁾, el grado de

asociación más fuerte fue la exposición a benceno y a la radiación ionizante para desarrollar LLA. Sin embargo fue difícil encontrar otros factores de riesgo asociados ya que existió dificultad para medir la cantidad de exposición. En éste mismo estudio se analizó la asociación a la exposición de pesticidas durante el periodo gestacional mostrando un *Oddsratio* DE 3.8 (IC 1.4 – 13), así como un riesgo incrementando en niños que sus padres utilizaron pesticidas en jardín por dos años antes del diagnóstico con un *Oddsratio* de 2.5 (1.0 – 6.1). En éste estudio se vió que los campos electromagnéticos, tabaquismo, tienen una asociación débil. No se encontró asociación con radiación no ionizante mostrando un *Oddsratio* de 1.2 con IC no significativo. Los hidrocarburos como el benceno que se utiliza en pinturas y plásticos. Se establece un grado de asociación a leucemia particularmente a LMA, se encontró un grado de asociación a la exposición de pinturas en el periodo prenatal con un *Oddsratio* de 1.7 con IC de 1.1 a 2.7 y solventes con benceno de *Oddsratio* 4.1 con un IC de 1.1 – 15.1. Por tanto estableciéndose la ocupación por parte de los padres como factor de riesgo sobre todo en el periodo pre - concepcional. En comparación con los resultados que se mostraron en nuestro estudio las asociaciones significativas fueron tabaquismo materno pre - concepcional con un *Oddsratio* de 3.37 (2.52 – 4.51), así como el alcoholismo materno pre - concepcional con un *Oddsratio* de 3.17 (2.41 – 4.17), las infecciones maternas durante la concepción hablando de cervicovaginitis e infección de vías urinarias con un *Oddsratio* de 2.82 (1.16 – 6.87), el antecedente familiar de leucemia con un *Oddsratio* de 3.03 (1.08 – 8.49). Sin encontrar asociación a exposición a radiación no ionizante, exposición a pesticidas, tabaquismo y alcoholismo por parte del padre así como la exposición ocupacional. Al realizar éste estudio de investigación se pensó que ya que la mayoría de los casos por encontrarse en el valle de Mexicali es decir a los alrededores de Mexicali, donde existen múltiples campos de cultivos por tanto la exposición a pesticidas es constante, así como hay múltiples residenciales nuevos que se han construido donde antes eran campos de cultivo. La presencia de plantas generadoras de energía se encuentran por las afueras de Mexicali donde

se encuentran la mayoría de los casos, sin embargo tampoco se encontró un grado de asociación concordando con las referencias bibliográficas analizadas.

CONCLUSIONES

Se consideró al tabaquismo materno como factor de riesgo con mayor grado de asociación para la enfermedad; encontrando también con un grado de asociación el alcoholismo por parte de la madre, las infecciones durante embarazo, el antecedente de un familiar con leucemia y la exposición ocupacional materna.

SUGERENCIA

Se sugiere indicar medidas de previsión y difusión ya que los factores encontrados son en gran medida prevenibles por la madre. Si bien la causa de la enfermedad es desconocida, prevenir podría modificar la expresión de la enfermedad con un adecuado control prenatal en primer nivel de atención.



ANEXOS

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Nombre: _____ Edad: _____

Lugar y Fecha: _____

Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado.

“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES EN EL IMSS EN MEXICALI BAJA CALIFORNIA”.

Registrado ante el comité local de investigación a la SIRELSIS con el número: _____

El objetivo de estudio es:

Conocer los factores de riesgo asociados a leucemia linfoblástica en niños y adolescentes en el IMSS en Mexicali Baja California.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en: permitir se realicen preguntas sobre los datos personales acerca de mi hijo/ hija. No se realizará toma de laboratorio.

Declaro que se me ha informado ampliamente ya que no habrá riesgos durante el estudio. Entiendo que conserve el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento que consideren conveniente

El investigador responsable me ha dado la seguridad de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que derivan de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados de forma confidencial.

Nombre completo de tutor responsable

Nombre y firma del investigador responsable

Testigos:



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

Hoja de recolección de datos

Nombre del paciente:	
Edad:	
Sexo:	
NSS:	
Diagnóstico:	
Tiempo de evolución:	
Dirección:	
Teléfono	
Lugar	
Fecha	
UMF	



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

Dirigido a padre o tutor del encuestado

El siguiente cuestionario tiene como objetivo obtener información sobre los factores de riesgo que pueden estar asociados a la leucemia linfoblástica, con la seguridad de que la información será de tipo confidencial y sólo para uso exclusivo de investigación, agradeceremos la sinceridad para responder las preguntas que se hacen.

INSTRUCCIONES:

1. Lea cuidadosamente cada pregunta.
2. Algunas de ellas exigen dos respuestas
3. Contestar el 100% de las preguntas

I. Datos generales:

1. Nombre completo: _____
2. Edad del encuestado: _____
3. Fecha de nacimiento: _____
4. Peso inicial: _____ Talla inicial : _____ Peso actual: _____ Talla actual: _____

Antecedentes sociodemográficos del niño o adolescente:

5. Lugar de nacimiento: _____
6. Lugar de residencia: _____
7. Teléfono: _____ Código postal: _____
8. Tiempo de residencia en casa: _____
9. Fecha de llegada a residencia actual: _____
10. ¿Ha radicado en otros lugares? _____ Cuánto tiempo? _____
11. Si radicó anteriormente en otro lugar, existían plantas termoelectricas o transformadores de energía electrica u otras fuentes de energía cerca de casa? Si ☐ No ☐

12. ¿Existen en la actualidad plantas termoeléctricas cerca de casa? Si _____
No ____ En caso de respuesta positiva mencione distancia _____
13. ¿Existen transformadores de luz cerca de casa? Si ☐ No ☐
14. En caso de respuesta positiva mencione distancia _____
15. ¿Existen cables de alta tensión cerca de casa? _____
16. ¿Utiliza algún tipo de plaguicida? (insecticida, fungicida, molusquicida, nematocida, rodenticidas, acaricidas, herbicidas) Si ☐ No ☐
17. Especifique cuál: _____
18. ¿Que tan frecuente los utiliza en una semana? _____
19. ¿Se utilizaron éstos al menos 3 meses durante el embarazo y al diagnóstico del niño? Si ☐ No ☐
20. ¿Existen campos agrícolas cerca de su hogar en los que se utilice fumigantes? Si ☐ No ☐
21. En caso de ser afirmativa la pregunta, especifique distancia _____
22. ¿Cuál es el ingreso mensual familiar?
☐ menos de 1000 a mil pesos ☐ 1000 a 5000 ☐ 5000 a 10,000 ☐ mas de 10,000.

II. Antecedentes prenatales:

23. ¿Edad a la que se embarazo la madre? _____
24. ¿Qué escolaridad tenía la madre al embarazarse? _____
25. ¿Cuál es el empleo que desempeño durante el embarazo? _____ si desempeño algún otro en el último año previo al embarazo especifíquelo _____
26. ¿Qué actividades desempeñaba durante su ocupación? _____
27. ¿Indique a que número de embarazo pertenece el encuestado? _____
28. ¿Existieron pérdidas fetales previas? _____
29. ¿Especifique que medicamentos ingirió durante su embarazo y en qué mes del embarazo: _____
30. ¿Se presentó alguna infección durante el embarazo? _____ En caso de que la respuesta positiva sí especifique cuál _____

31. ¿Existió el hábito de fumar durante el embarazo o 3 meses antes por parte de los padres ? _____
32. ¿Existió el hábito de ingerir alcohol durante el embarazo o 3 meses antes por parte de los padres ? _____
33. ¿Existió el hábito de ingesta de drogas en embarazo? _____
34. Para las preguntas anteriores especifique tiempo: _____
35. ¿Existió exposición a fumigantes, pesticidas durante el embarazo? _____
36. ¿Durante el embarazo existió exposición a rayos X, cables de alta tensión, plantas generadoras de energía? _____

1V. Antecedentes perinatales:

37. ¿Cuál es la fecha nacimiento del encuestado? _____
38. ¿Lugar de nacimiento? _____
39. ¿Cuál fue el peso al nacer
- ☐ menos a 1,000grs ☐ 1,001 a 2,000grs ☐ 2,000 a 3,000
☐ 3,000 a 4,000 ☐ mas de 4,000.
40. ¿Cuál fue la edad gestacional? _____

III. En relación a la madre:

41. ¿Cuál es su edad? _____
42. ¿Padece alguna enfermedad? _____ ¿Especifique cuál?

43. ¿Existen antecedentes de cáncer en su familia? _____ Si la respuesta es sí, especifique de que tipo: _____
44. ¿Existen enfermedades hematológicas en la familia? _____ Si la respuesta es sí, especifique de que tipo: _____
45. Exposición a quimioterapia o radioterapia previo o durante la gestación?

IV. En relación al padre:

46. ¿Cuál es su edad? _____

47. ¿Cuáles son las ocupaciones que ha desempeñado?

48. ¿Existe en él el hábito de fumar? _____

49. ¿Existe en él el hábito de tomar? _____

50. ¿Ingiere algún tipo de droga? _____

51. ¿Escolaridad del padre? _____

52. Antecedente de quimioterapia o radioterapia previo a la gestación? _____

VI Antecedentes familiares:

53. ¿Existe algún familiar con enfermedad hematológica? _____ En caso de respuesta positiva especifique que familiar y cuál enfermedad

54. ¿Existe algún tipo de antecedente de cáncer en la familia? _____ En caso de respuesta positiva especifique que familiar y qué tipo de cáncer

Antecedentes personales patológicos

55. ¿Existe algún síndrome genético diagnosticado? _____

56. ¿Existieron procesos infecciosos previos al diagnóstico? _____

57. ¿Existe exposición pasiva a tabaco? _____

58. ¿Exposición a rayos X? _____ ¿Número? _____

59. ¿Existieron exposiciones a radiaciones terapéuticas? _____

Gracias por su atención

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

2013	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO
Elección tema												
Revisión bibliografía												
Planteamiento problema												
Formulación objetivos												
Marco teórico												
Criterios selección												
Operacionalización de variables												
Análisis estadístico												
Presentación del protocolo												
Registro en SIRELSIS												
Análisis estadístico												
Presentación de resultados												
Envío a publicación												

2014	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO
Elección tema												
Revisión bibliografía												
Planteamiento problema												
Formulación objetivos												
Marco teórico												
Criterios selección												
Operacionalización de variables												
Análisis estadístico												
Presentación del protocolo												
Registro en SIRELSIS												
Recolección datos y Análisis estadístico												
Presentación de resultados												
Envío a publicación												

2015	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO
Elección tema												
Revisión bibliografía												
Planteamiento problema												
Formulación objetivos												
Marco teórico												
Criterios selección												
Operacionalización de variables												
Análisis estadístico												
Presentación del protocolo												
Registro en SIRELSIS												
Análisis estadístico												
Presentación de resultados												
Envío a publicación												

REFERENCIAS

1. Labardini Méndez Juan Rafael, Cervera Ceballos Eduardo. Leucemia linfoblástica aguda. Instituto Nacional de Cancerología 2011(6): 111 – 115. México. DF.
2. Protocolo de la atención para leucemia linfoblástica. Guía clínica y esquema de tratamiento. Instituto Nacional de Salud Pública, validado por el Consejo de Salubridad General, los Institutos Nacionales de Salud y la Comisión Nacional de protección social en Salud. 1- 31.
3. Alfonso Reyes – López, América Liliana Miranda – Lora. Factores pronósticos de supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda afiliados al Seguro Popular. Boletín médico hospital infantil de México 2012; 69(3): 197 – 204.
4. Mejía Aranguré Juan Manuel. Epidemiología de la leucemia linfoblástica aguda infantil. Revista de hematología. Abril – mayo 2010 (11) 35 -36.
5. SEER cancer stadistics review, Ries LA, Kosary CL, Hankey BF, et al., eds.: National cancer institute, 1999.
6. Smith Malcom A, Seibel Nita L, Altekruse Sean F. Outcomes of children and adolescents with cancer: Challenges for the twenty first century. . National Cancer Institute Journal of clinical oncology. 2010 (28): 2625 – 2634.
7. Instituto nacional de estadística y geografía. 30 de abril del 2013. “Estadísticas a propósito del día del Niño” En Baja California.
8. Belson Martin, Beverly Kingsley, Holmes Adrienne. Risk factors for acute leukemia in children: A review. Centers for disease control and prevention, national center for environmental health, division of environmental hazards and health effects, health studies branch, Atlanta Georgia, USA. January 115 (1): 138 -145
9. Ortega Sánchez Manuel Alfredo. Osnaya Ortega María Luisa. Leucemia linfoblástica aguda. Artículo de revisión. Medicina interna. México 2007 (23):26 -33

10. Ana Laura Hernández – Morales. Abraham Zonana –Nacach. Factores asociados a leucemia aguda en niños. Estudio de casos y controles. Universidad clínica y epidemiológica hospital general regional 20 IMSS. Abril 2009. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social 47 (5): 497 – 503.
11. Mejía Aranguré Juan Manuel, Ortega Manuel – Álvarez Arturo, Fajardo – Gutiérrez. Epidemiología de las leucemias agudas en niños. Unidad de investigación médica en Epidemiología clínica. Hospital de pediatría. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Revista Medicina Instituto Mexicano del Seguro Social 2005; 43 (5): 401 – 409.
12. Grupp Stephan, M.D, Ph. Kalos Michael, Ph.D. Chimeric antigen receptor – modified T cells of acute lymphoid leukemia. Children's hospital of Philadelphia. The New England Journal of Medicine. 2013; 368: 1509 – 1518.
13. Ching-Hon Pui, Robinson Leslie L. Look A Thomas. Acute Lymphoblastic Leukemia. Department of oncology and department of epidemiology and cancer control. St Jude Children's Research hospital and University of Tennessee. Lancet 2008; 371, 1030-43.
14. Cancer facts & figures 2013. American Cancer Society. Atlanta.
15. Inaba Hiroto. Greaves Mel. Mullighan Charles. Acute lymphoblastic leukaemia. Department of Oncology Pathology St Jude Children's Research Hospital and University of Tennessee USA. The Lancet 2013; 381: 1943 – 55.