

57  
2ej



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE QUIMICA**

**AGENTES FISICOS Y QUIMICOS COMO  
FACTORES PROMOTORES DE LA  
LEUCEMIA MIELOCITICA CRONICA**

**TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACION**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:**

**QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO**

**P R E S E N T A :**

**MARCELA GONZALEZ GARCIA**

**TELIS CON  
FALLA LE ORIGEN**

1991





Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está 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.

## I N D I C E

	Pág.
Objetivos -----	1
Introducción -----	2
<b>CAPITULO 1</b>	
GENERALIDADES -----	5
1.1 Clasificación -----	6
1.2 Historia -----	7
1.3 Definición	
1.4 Incidencia -----	8
1.5 Citogenético	
1.6 Origen clonal -----	10
1.7 Curso clínico de la enfermedad -----	11
1.7.1 Fase crónica	
1.7.2 Fase de metamorfosis -----	14
1.7.3 Fase aguda	
1.8 Factores que influyen en el desarrollo de la LMC -	16
1.8.1 Factores físicos -----	17
1.8.2 Factores químicos -----	18
1.8.3 Factores genéticos	
1.8.4 Factores inmunológicos -----	19
1.8.5 Susceptibilidad -----	20
1.8.6 Factores virales	
1.8.7 Relación entre los factores de riesgo -----	23
<b>CAPITULO 2</b>	
ACTIVACION ONCOGENICA POR RADIACION Y AGENTES QUIMICOS - - -	25
2.1 Proceso de desarrollo del cáncer -----	26
2.2 Interacción de la radiación y de los agentes químicos con el ADN celular -----	27
2.3 Activación oncogénica -----	41

### CAPITULO 3

AGENTES FISICOS Y QUIMICOS ASOCIADOS CON EL	
DESARROLLO DE LA LEUCEMIA MIELOCITICA CRONICA - - - - -	47
3.1 Agentes físicos - - - - -	48
3.1.1 Radiaciones ionizantes	
3.1.1.1 Exposición a grandes dosis	
de radiación ionizante - - - - -	49
3.1.1.2 Exposición a bajas dosis	
de radiación ionizante - - - - -	56
3.1.2 Radiaciones no ionizantes - - - - -	66
3.2 Agentes químicos - - - - -	72
3.2.1 Benceno	
3.2.2 Exposición a otros solventes - - - - -	75
3.2.3 Ploguicidas - - - - -	76
3.2.4 Humo de cigarro - - - - -	80
3.2.5 Oxido de etileno - - - - -	82
3.2.6 Tintes de pelo - - - - -	83
3.2.7 Medicamentos - - - - -	85
Discusión - - - - -	94
Resumen: - - - - -	101
Glosario - - - - -	103
Bibliografía - - - - -	106

## O B J E T I V O S

- Recabar la información más reciente sobre los agentes físicos y químicos que se asocian con el desarrollo de la leucemia mielocítica crónica.
  
- Presentar información actualizada que sirva de base, junto con la comprobación experimental correspondiente, para establecer o descartar la leucemogenicidad de esos agentes.
  
- Destacar la importancia de considerar a estos agentes como parte de los múltiples factores que promueven la aparición de la leucemia mielocítica crónica.

**INTRODUCCION**

La leucemia es un trastorno hematológico cuyo etiología se desconoce, pero hay evidencia de que intervienen varios factores en su origen, entre ellos, factores físicos, químicos, genéticos, inmunológicos y virales.

El presente trabajo consiste en una investigación exploratoria acerca de la información más reciente sobre algunos de los factores que contribuyen a la aparición de la leucemia mielocítica crónica (LMC), en particular, los agentes físicos y químicos; se presenta, además, una descripción sobre cómo actúan algunos de ellos produciendo alteraciones sobre el ADN celular.

El motivo por el cual se eligió realizar esta investigación se debe a que existe escasa información en torno a la asociación de la LMC con los factores ambientales, en tanto que sobre las leucemias agudas la información es mayor, puesto que se les relaciona más frecuentemente con dichos factores.

El investigar este tema también se debe a que tan sólo dos de estos agentes son claramente reconocidos como leucemógenos: la radiación ionizante, dentro de los físicos, y el benceno, entre los químicos. Pero, además, existen otras sustancias químicas, así como también diferentes formas de uso de la radiación a las que se asocia como posibles inductores de la leucemia mielocítica crónica y que en la actualidad se siguen analizando.

Los estudios epidemiológicos, así como los informes de casos aislados de pacientes que han estado expuestos a los distintos agentes, sirven de base para valorar su relación en cuanto al desarrollo de esta enfermedad. La información se enfoca hacia los casos de pacientes que desarrollaron la enfermedad luego de una exposición ocupacional a ciertos compuestos químicos o por ingestión de determinados medicamentos; del mismo modo, en aquellas personas expuestas a radiación terapéutica, a radiación electromagnética no ionizante y a elementos radiactivos por contacto ocupacional o accidental con ellos.

La leucemia mielocítica crónica puede deberse a múltiples factores, cuya coincidencia favorezca el desarrollo de la enferme-

dad. La radiación ionizante y algunos compuestos químicos, por su parte, producen mutaciones en el ADN que pueden llegar a alterar genes envueltos en los mecanismos de crecimiento celular, llevando de este modo a una proliferación maligna de células. Tales mutaciones pudieran producirse en una célula madre hematopoyética pluripotencial de la cual se originara una leucemia mieloide crónica y promoverse así el desarrollo de la enfermedad. Por esto, la utilidad de identificar a los agentes que aumentan la incidencia de la LMC, está en poder eliminar o disminuir el contacto con dichos agentes, con el fin de prevenir este mal.

Cabe señalar que, en el presente informe se incluye un glosario, cuyo propósito es aclarar el significado de ciertos términos que se emplean en esta investigación.

**CAPITULO 1**  
**GENERALIDADES**

## 1.1 CLASIFICACION

Las mielopatías o patologías de la mielopoyesis engloban un conjunto heterogéneo de cuadros hematológicos que cursan con alteraciones cuantitativas y/o cualitativas medulares y sanguíneas. En la mayoría de los casos se trata de una displasia profunda, muy posiblemente de carácter clonal, de las células germinales hematopoyéticas, por esta razón también se les han denominado panmielopáticas clonales. Las posibilidades de desviación patológica de las células germinales y de las células que de ellas derivan, son múltiples. Abarcan desde las insuficiencias de producción, hasta la proliferación clonal de carácter neoplásico, pasando por alteraciones de orden más bien cualitativo no declaradamente proliferativo, pero que también tienen su traducción patológica y que constituyen o menudo fases previas de malignización. Entre las entidades patológicas mejor conocidas de la mielopoyesis se encuentran las mencionadas a continuación. De entre ellas, la leucemia mielocítica crónica (LMC) se ubica entre los trastornos mieloproliferativos de tipo neoplásico (1).

### PATOLOGIA DE LAS CELULAS GERMINALES MEDULARES HEMATOPOYETICAS

#### Trastornos mieloproliferativos

- Leucemia mielóide crónica
- Policitemia rubra vera
- Mielofibrosis con metaplasia mielóide agnógena
- Trombocitemia esencial maligna
- Leucemia mielóide aguda (M<sub>1</sub> - M<sub>7</sub>)
- Anemias refractarias mielodisplásicas

#### Trastornos deficitarios

- Algunas anemias aplásicas (por déficit absoluto de células germinales o dificultad en su diferenciación)
- Mielosupresión por quimioterapia o irradiación
- Anemia congénita hipoplásica de Blackfan-Diamond
- Eritroblastopenias varias
- Neutropenia cíclica y otras neutropenias mielopáticas
- Trombopenias mielopáticas varias

### Trastornos complejos

- Leucemia mielomonocítica crónica
- Hemoglobinuria poroxística nocturna

## 1.2 HISTORIA

La leucemia mielocítica crónica fue el primer tipo de leucemia descrito por Craigie, Bennett y Virchow en 1845 (4), quienes notaron las enormes cantidades de leucocitos en la sangre y la marcada esplenomegalia, por lo que durante muchos años esta enfermedad se conoció como leucemia esplénica (5). Fue Virchow quien propuso el nombre de leucocitemia (sangre blanca), que más adelante sería acortado el término a leucemia, y además distinguió entre leucemia granulocítica crónica y leucemia linfocítica crónica, esta última con agrandamiento de nódulos linfáticos y aumento de linfocitos en la sangre (6).

## 1.3 DEFINICION

La leucemia mielocítica crónica, también llamada leucemia mieloide crónica o granulocítica (LGC) es un desorden mieloproliferativo de naturaleza monoclonal que se origina en una célula madre pluripotencial de la hematopoyesis común a las series granulocítica, eritrocítica, megacariocítica y monocítica y, al menos, a algunos linfocitos. El trastorno se caracteriza por una sobreproducción de células de la serie granulocítica y de sus progenitores por la médula ósea, por lo que un gran número de este tipo de células tanto maduras como inmaduras circulan por la sangre. La enfermedad se asocia en más del 90% de los casos con una alteración genética característica, el cromosoma Filadelfia (Ph') (7,8,4).

En términos de las diferencias que existen en las manifestaciones clínicas, curso y sobrevida de los pacientes, además de que presenten o no el cromosoma Filadelfia pueden distinguirse algunas variantes clínicas de la LMC. Por otra parte, en algunos pacientes, la eosinofilia, la basofilia o la monocitosis es tan prominente, que se distinguen en dichos subtipos (2,3).

Variantes clínicas

- LMC típica (cromosoma Ph' positivo)
- LMC atípica (cromosoma Ph' negativo)
- LMC en niños → tipo adulto (Ph' positivo)
- tipo infantil o juvenil (Ph' negativo)

Variantes morfológicas

- Leucemia eosinofílica crónica
- Leucemia basofílica crónica
- Leucemia neutrofílica crónica
- Leucemia monocítica crónica

## 1.4 INCIDENCIA

En países avanzados donde las perspectivas de vida son mayores que en países subdesarrollados, aproximadamente el 50% de las leucemias son de tipo crónico (9), a su vez, la LMC representa alrededor del 15 al 20% de las leucemias crónicas en el adulto y afecta preferentemente a los individuos entre la tercera y sexta década de la vida (1), situándose el pico de incidencia máximo de los 40 a los 50 años. Se estima que el índice anual de muertes debidas a esta enfermedad en los países occidentales es de aproximadamente 1 por cada 100,000 habitantes (7,8).

La LMC es relativamente rara en los niños (7) y comprende menos del 1% de entre los tipos de leucemia que se presentan en la infancia. Por otro lado, aunque clásicamente se hablaba de un cierto predominio de la LGC en el sexo masculino, estudios recientes señalan una incidencia similar en ambos sexos (7,1).

## 1.5 CITOGENETICA

El cromosoma Filadelfia (Ph<sup>1</sup>) es característico de la LMC, resulta de una translocación recíproca, balanceada y específica entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22 t(9;22). Este cromosoma se puede observar en las células precursoras de eritrocitos, plaquetas, granulocitos y monocitos de médula ósea y sangre perifé-

rica, lo cual habla del origen clonal de la enfermedad a nivel de célula madre mielóide. La translocación que produce la formación del cromosoma Ph<sup>1</sup> provoca el rearrreglo de 2 proto-oncogenes celulares: el proto-oncogén de Abelson (c-abl), que es el homólogo celular normal del oncogén del virus de la leucemia murina de Abelson, y el proto-oncogén sis (c-sis), que es el homólogo celular del virus transformante del sarcoma de simio. Esto trae como consecuencia una amplificación y una transcripción anormal del gen c-abl, de lo cual se sintetiza una proteína llamada p210 que tiene actividad de tirosina cinasa similar a la producida por el oncogén del virus de la leucemia murina de Abelson. Aunque es muy probable que este nuevo gen esté envuelto en la patogénesis de la LMC, no ha sido aclarado su papel exacto (4,8,5). Es posible que la actividad de la tirosina cinasa juegue un papel esencial en la alteración del patrón de crecimiento de las células mieloides en la LMC (29) (Figura 1-1) (ver Capítulo 2, Activación Oncogénica).

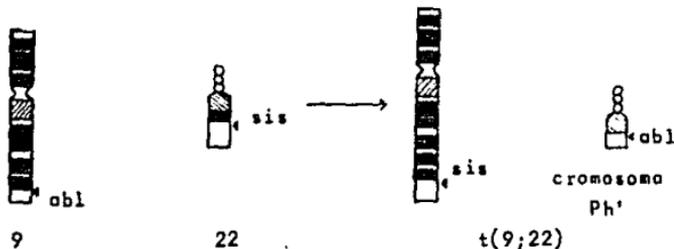


Fig.1-1 Translocación entre los cromosomas 9 y 22 con formación del típico cromosoma Filadelfia. Se muestra la localización de los proto-oncogenes abl y sis en cada cromosoma (4).

Se sugiere que el primer evento genético durante el curso de la enfermedad consiste en una proliferación clonal de células madres pluripotenciales hematopoyéticas negativas. Presumiblemente éstas células madres son genéticamente inestables y un evento posterior lleva al desarrollo de la translocación Ph<sup>1</sup> en uno o más descendientes de esta clona progenitora. Una subclona de células Ph<sup>1</sup> (+)

se desarrolla entonces y finalmente se manifiesta la LMC. Las células madre Ph' (+) proliferan ventajosamente en comparación con las células madre normales. Actualmente se señala que esta ventaja selectiva se relaciona con la activación de alguno de los oncogenes (10).

También se ha sugerido que la adquisición del cromosoma Ph' no es el evento primario en el proceso oncogénico de la LMC, por el hecho de que algunos pacientes que se han presentado con el diagnóstico clínico de LMC muestran un cariotipo normal, pero que posteriormente desarrollan el cromosoma Ph' (4,8). Esto indica la posibilidad de que la evolución de la LMC pudiera proceder de una clona neoplásica de células con un defecto en la proliferación antes que del desarrollo del cromosoma Ph' (8).

En la fase crónica de la enfermedad el cromosoma Ph' es la única anomalía cromosómica, pero a medida que la enfermedad evoluciona a una fase de metamorfosis ocurren translocaciones entre el cromosoma 22 y otros cromosomas diferentes del cromosoma 9 (4,11), así como otro tipo de translocaciones complejas entre otros cromosomas. Además de estas alteraciones cariotípicas, se presentan ocasionalmente, duplicación del cromosoma Ph', cromosomas extras (trisomías) o pérdida del cromosoma Y en varones (11,7).

#### 1.6 ORIGEN CLONAL DE LA LMC

Como ya se mencionó, existen hallazgos genéticos que demuestran que la LMC es un desorden clonal de las células madres hematopoyéticas pluripotenciales que llega a afectar a las 3 líneas celulares sanguíneas (8).

La naturaleza clonal de esta enfermedad lo confirman también las investigaciones sobre la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) ligada al cromosoma X, en las mujeres con LMC heterocigotas para dicha enzima. El locus correspondiente a la G6PD se encuentra en una porción del cromosoma X; de cada par de cromosomas X presentes en las células somáticas femeninas, uno de ellos sufre inactivación durante la embriogénesis, de modo que sólo un cromoso-

ma es genéticamente activo, por lo que las mujeres heterocigotas para dicha enzima tienen 2 poblaciones celulares, una que sintetiza la isoenzima de tipo A y otra la de tipo B. Está demostrado que las células neoplásicas que llevan el cromosoma Ph' derivan de una célula única porque siempre muestran un sólo tipo de isoenzima de G6PD, A o B, mientras que los tejidos normales por estar compuestos de mezclas de células manifiestan los 2 tipos de isoenzimas de G6PD, A y B, y por lo tanto, son de origen policlonal (8,10). Además, la expresión de un sólo tipo de isoenzima de G6PD se ha identificado en granulocitos, monocitos, macrófagos, eritrocitos, plaquetas, eosinófilos, basófilos y en sus progenitores, al igual que el cromosoma Ph' (4).

Otros estudios han demostrado que algunas poblaciones de linfocitos derivan también de la célula madre involucrada en la LMC, puesto que durante la progresión de la enfermedad, ésta resulta en crisis blásticas que con frecuencia tienen morfología linfóide, tratándose de células de la serie de linfocitos B, los linfocitos T aún están en tela de juicio. La demostración de que la clona principal en la LMC incluye también a las células linfocíticas, lleva a la conclusión de que el evento de transformación ocurre a un nivel muy temprano de célula madre pluripotencial (cuadro 1-1)(5,4).

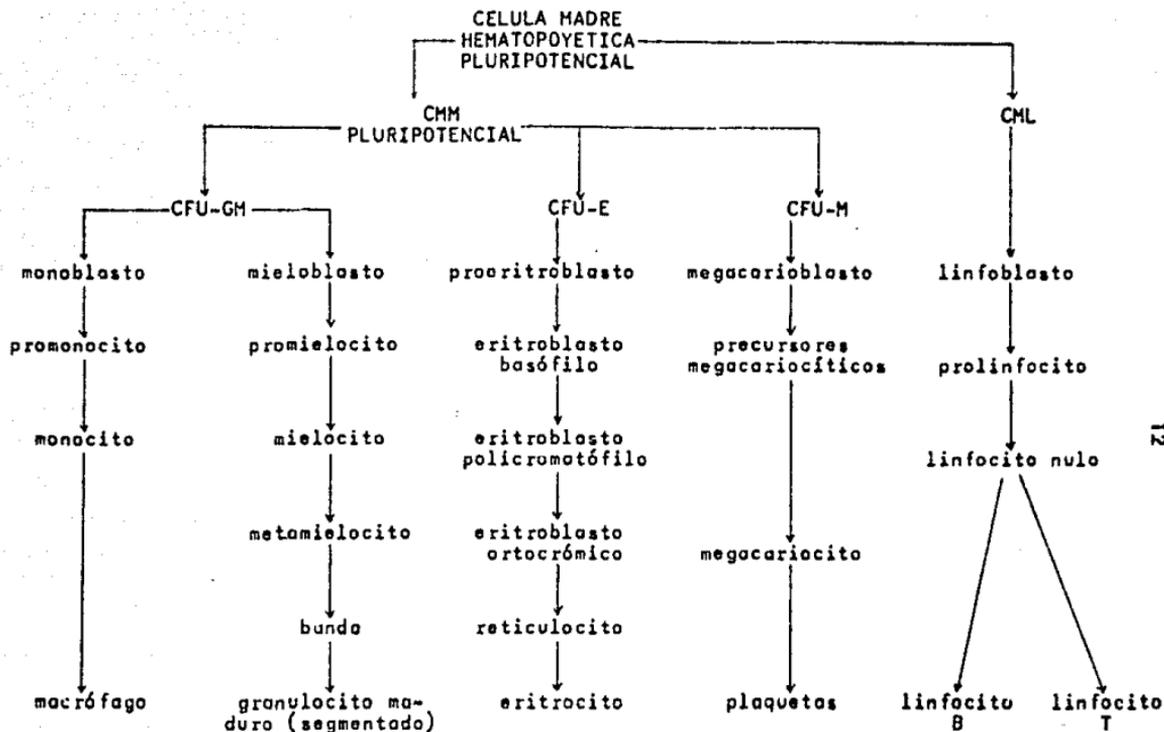
## 1.7 CURSO CLINICO DE LA ENFERMEDAD

La LMC presenta un curso bifásico: se inicia con una fase crónica seguida por un período de transformación, aceleración o metamorfosis que precede a la fase terminal de crisis blástica o fase aguda (1).

### 1.7.1 FASE CRONICA

Esta primera fase tiene una duración media de 45 meses, pero puede variar desde unos pocos meses hasta más de 20 años.

La fase crónica o estable se caracteriza por una hiperplasia mielóide, particularmente de la serie granulocítica, leucocitosis, esplenomegalia y síntomas de hipermetabolismo, como son, fatiga, pérdida de peso, sudoración nocturna, fiebre, debilidad y anorexia.



Cuadro 1-1.- Origen clonal de las células hematópoyéticas (10). CMM = célula madre mielóide, CML = célula madre linfóide, CFU = unidad formadora de colonias, GM = granulocito-macrófago, E = eritrocito, M = megacariocito.

La diferenciación celular hematopoyética es casi normal y se producen células terminales funcionales, por lo que las infecciones recurrentes no son comunes (8). Otro síntoma es el dolor en el cuadrante superior izquierdo debido a la esplenomegalia; en la mitad de los casos existe también hepatomegalia. Algunos síntomas menos comunes incluyen godo o formación de cálculos urinarios de uratos debido a la sobreproducción de ácido úrico, tendencia al sangrado causada por anomalías cualitativas o cuantitativas plaquetarias, dolor óseo y también síndrome anémico (2,7).

#### HALLAZGOS DE LABORATORIO

Los pacientes con LMC presentan cuentas elevadas de glóbulos blancos en todos sus estadios de maduración, con  $225,000/\text{mm}^3$  en promedio, de granulocitos y metamielocitos, y en porcentajes menores, de mielocitos, promielocitos y mieloblastos. En la mayoría de los pacientes están aumentados los eosinófilos y los basófilos. Algunos tienen oscilaciones espontáneas en la cuenta de leucocitos y plaquetas. Los neutrófilos presentan alteraciones en su función, pero pueden llevar a cabo las funciones esenciales de las células normales. Al momento del diagnóstico la mayoría de los pacientes tienen una anemia normocítica normocrómica moderada. Las plaquetas generalmente están incrementadas (trombocitosis), pero pueden ser anormalmente funcionales (10).

La actividad de la fosfatasa alcalina leucocitaria (FAL) es característicamente baja en la LMC. Los niveles de vitamina B<sub>12</sub> en sangre y de sus proteínas transportadoras están generalmente elevadas. También hay niveles aumentados de lactato deshidrogenasa (LDH) y ácido úrico. Sin embargo, la prueba definitiva común para la LMC son los estudios citogenéticos, donde se encuentre al cromosoma Ph' como una de las características clásicas de la enfermedad (2,7).

Una vez establecido el diagnóstico, los pacientes adecuadamente tratados con agentes alquilantes u otros esquemas terapéuticos, pasan de la forma crónica de la enfermedad a una fase de remisión controlada cuya duración es variable pero generalmente es de 36 a

40 meses; durante este periodo el paciente está asintomático tanto clínica como hematológicamente, aún así persiste el cromosoma Ph'.

### 1.7.2 FASE DE METAMORFOSIS

La fase de metamorfosis se puede manifestar clínicamente por la progresión de los síntomas y la resistencia a la quimioterapia principalmente (8,4). Las características asociadas con la metamorfosis incluyen síntomas como fiebre, sudor o pérdida de peso, también aumento de la esplenomegalia, nódulos leucémicos extramedulares (antes llamados cloromas y ahora conocidos como sarcomas granulocíticos), aumento de los dolores óseos y linfadenopatía (4,12).

### HALLAZGOS DE LABORATORIO

La cuenta de granulocitos y/o plaquetas llega comúnmente a responder menos a la quimioterapia y la proporción de blastos y promielocitos se incrementa, con frecuencia asociada con el desarrollo de anemia y/o trombocitopenia. Hay un aumento en el número de eosinófilos y basófilos, mientras que la FAL persiste negativa. También puede presentarse hipercalcemia. La transformación se acompaña así mismo de anomalías cromosómicas adicionales, aparte del cromosoma Ph', comúnmente trisomía del cromosoma 8, isocromosoma 17, duplicación del cromosoma Ph' o pérdida del cromosoma sexual (4,12).

### 1.7.3 FASE AGUDA

La fase aguda (crisis blástica o transformación blástica) asemeja una leucemia aguda. Las células no se diferencian hacia granulocitos maduros; el arresto en la maduración ocurre a nivel de blastos o promielocitos (4). Esta fase se manifiesta por la presencia de grandes cantidades de blastos (leucocitosis) y una grave disminución (pancitopenia) de todos los demás otros elementos celulares de la médula. Se puede sospechar además de que los pacientes entran en una crisis blástica cuando se desarrollan anemia, esplenomegalia, linfadenopatía o hepatomegalia fuera de proporción.

A medida que la crisis blástica se hace más profunda se produce neutropenia y las infecciones bacterianas constituyen un problema. También pueden ocurrir lesiones óseas destructivas, cloromas, dolor óseo, debilidad y sudoración nocturna (3,11). El cromosoma Ph' se encuentra casi siempre en los blastos de la fase aguda y comúnmente se dan además, un cromosoma Ph' extra, trisomía del cromosoma 8, un isocromosoma 17, trisomía 19 y pérdida del cromosoma Y (29).

La crisis blástica se puede dividir en 2 formas generales: linfóide y mielóide. La crisis blástica linfóide se desarrolla en casi un cuarto de los pacientes. En este variante, los blastos son fenotípicamente similares a la forma común de la leucemia linfocítica aguda, además estas células tienen características de células linfoides, tales como una enzima, la desoxinucleotidil transferasa terminal (Tdt), así como antígenos comunes a los de las células de la LLA (CALLA); además comúnmente presentan un rasgo característico de células pre-B, cadenas de inmunoglobulinas intracitoplasmáticas. También se han reportado algunos casos de crisis blástica de linfocitos T (4,12).

La crisis blástica mielóide es heterogénea. Los blastos son similares morfológicamente a los mieloblastos, expresan antígenos mieloides y son peroxidasa positivos. Otras veces los promielocitos o monoblastos son las células predominantes en la crisis blástica. También ocurren variantes de crisis blásticas eritroide y megacariocítica. Las transformaciones basófilas y eosinófilas son excepcionales. La crisis blástica mielóide es resistente a la quimioterapia, mientras que la de tipo linfóide sí responde al tratamiento (4,12).

En ocasiones se han diagnosticado crisis blásticas mixtas o bifenotípicas, en las que participan dos o más líneas de diferenciación de las células blásticas, además se han publicado crisis blásticas híbridas cuyas células expresan antígenos de superficie linfoides y mielomonocíticos. La figura 2 muestra el origen de las fases crónica y aguda de la LGC junto con los fenotipos de las distintas crisis blásticas (12).

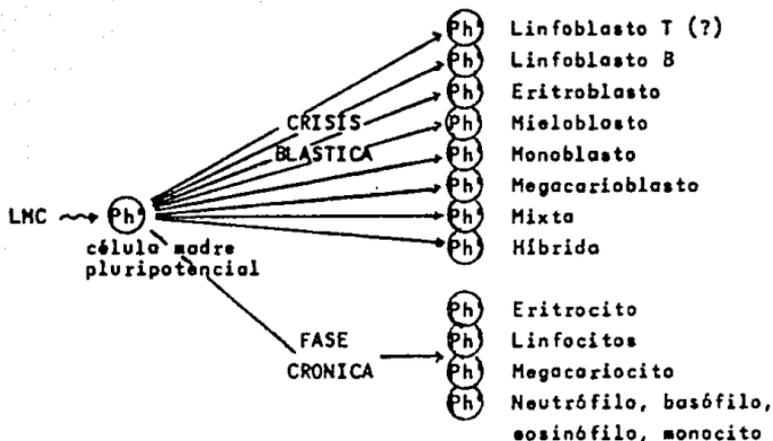


Fig.1-2. Origen de las fases crónica y aguda de la LMC y los diversos fenotipos de crisis blástica (12).

## 1.8 FACTORES QUE INFLUYEN EN EL DESARROLLO DE LA LMC

La etiología de la leucemia humana se desconoce, así, en la gran mayoría de casos de LMC por ejemplo, se ignora la causa (4) por no haber un factor etiológico identificable; pero existen factores conocidos que se asocian a un incremento en la incidencia de la enfermedad, tanto los derivados del huésped como del medio, tales como factores ambientales (la radiación ionizante y los agentes químicos), genéticos, virales e inmunológicos; otros factores que también predisponen a la leucemia son la susceptibilidad por edad y diferencias metabólicas. El mecanismo de transformación leucémica inducido por estos agentes no es bien conocido, sin embargo, se considera que la leucemia es un proceso plurietiológico en el cual la interacción de varios factores contribuye en la transformación neoplásica (9).

Quando actúan múltiples factores leucemógenos, cada uno de ellos puede potenciar el riesgo de los otros. Las pistas que conducen a la etiología de la LMC se relacionan con el característico cromosoma Ph', el cual puede ser inducido por radiación y posible-

mente por otros agentes que dañen las células hematopoyéticas. Esto es importante puesto que la LMC se origina a partir de una sola célula, una célula madre hematopoyética anormal cuya progenie prolifera a tal grado que llega a reemplazar a los progenitores medulares normales (2).

### 1.8.1 FACTORES FISICOS

Los factores físicos que están involucrados en el desarrollo de la LMC incluyen a la radiación ionizante, y recientemente se sugiere también, a la radiación no ionizante de frecuencia extremadamente baja como un posible leucemógeno.

La radiación ionizante es un leucemógeno ya bien establecido (11,22) esto lo demuestra la elevada ocurrencia de leucemia en los radiólogos de principio de siglo (9,2), de LMC y de leucemias agudas (pero no de leucemia linfocítica crónica) entre los sobrevivientes de las bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki y en pacientes con espondilitis anquilosante tratados con radioterapia (13, 11, 3). Los dos últimos casos con exposiciones a altas dosis de radiación. Sin embargo, aún es discutible el efecto leucemógeno de dosis más bajas (radiación de bajo nivel) como las de la radiología diagnóstica (11).

Para que la radiación muestre su efecto carcinógeno primero debe dañar el ADN celular. La radiación ionizante induce cambios estructurales como cromosomas en anillo o dicéntricos; produce roturas en una o ambas cadenas del ADN, enlace cruzado entre las dos cadenas, deleción de una base y aberraciones cromosómicas (22,9). Si las alteraciones son considerables la célula muere, los cambios menos marcados pueden alterar la célula en forma permanente, de modo que ya no obedezca a los mecanismos normales de control, o sea, se vuelva neoplásica (9). Se ha puesto de manifiesto la existencia del cromosoma Ph' en pacientes con LMC que han estado expuestos a radiaciones (11).

### 1.8.2 FACTORES QUIMICOS

Resulta difícil evaluar la influencia de los leucemógenos químicos, a pesar de que los carcinógenos químicos se conocen desde hace muchos años, ya que hay tantos compuestos y el contacto con ellos es tan común que se hace casi imposible obtener una evaluación estadística (11). Se calcula que más de 50,000 productos químicos elaborados por el hombre son de uso comercial e industrial corrientes y que cada año entra al mercado de 500 a 1000 nuevos productos (20). Cualquier compuesto químico capaz de dañar las células madres hematopoyéticas es potencialmente leucemógeno (3).

Sólo el benceno es claramente identificado como leucemógeno sobre todo en exposiciones prolongadas y fuertes (11, 6, 3). Existen casos de LMC atribuibles a la toxicidad del mismo (11).

Los medicamentos usados para la terapia del cáncer, en particular los alquilantes, aumentan la incidencia de leucemias agudas (13), pero la LMC no está claramente asociada con los agentes alquilantes (8, 6, 14). Hay una variedad de sustancias químicas y fármacos que se sugieren como posibles agentes leucemógenos para el hombre, pero no hay una certeza al respecto (3).

Las lesiones en el ADN son esenciales en la iniciación de la carcinogénesis química (20), además es sabido que casi todos los carcinógenos químicos son mutógenos (9).

### 1.8.3 FACTORES GENETICOS

La LMC no es una enfermedad hereditario (8, 15), sino adquirida; esto se demuestra por el hecho de que no es común encontrar un caso de leucemia en algún pariente de un enfermo de LMC (10), es decir, los niños nacidos de un padre con cromosoma Ph' suelen ser normales (2). Además, cuando aparece una LMC Ph' (+) en un miembro de una pareja de gemelos idénticos, sólo el gemelo afectado posee el cromosoma Ph' (11), por lo tanto el cromosoma Ph' es una anomalía adquirida (2, 11). En cambio, se llegan a encontrar casos de leucemias agudas así como de linfocítica crónica en varios sujetos de una misma familia, por ejemplo en gemelos, lo

que sugiere que para estos dos últimos tipos de leucemia sí existe una predisposición genética (familiar) para adquirirlas (11, 3).

Una de las características de las enfermedades neoplásicas es que presentan anomalías cromosómicas; algunas alteraciones en los cromosomas influyen en el desarrollo del cáncer (9). Por ejemplo, se observa una elevada incidencia de leucemia aguda en pacientes con síndrome de Down, síndrome de Bloom y anemia de Fanconi en los cuales existe una inestabilidad cromosómica congénita que predisponen a una leucemia, en la mayoría de los casos aguda (11, 13, 14). En el caso del síndrome de Bloom y la anemia de Fanconi se debe principalmente a que en estos padecimientos se presenta un sistema de reparación de ADN deficiente. En estos desórdenes genéticos, la anomalía es heredada y, por lo tanto, está presente en todas las células del cuerpo. Sin embargo, también se pueden dar defectos genéticos similares en el metabolismo del ADN, a través de mutaciones que se originan en células somáticas.

Puede suceder entonces que exista una predisposición genética individual. El agente más poderoso, la radiación, sólo produce enfermedad en una pequeña proporción de las personas expuestas a él. Se puede decir que quienes desarrollan la enfermedad deben tener una elevada predisposición personal, la cual falta a la mayoría de la gente expuesta. Lo mismo se puede decir de los individuos, relativamente pocos, que desarrollaron leucemia entre los muchos que soportaron una fuerte exposición industrial al benceno (11).

#### 1.8.4 FACTORES INMUNOLOGICOS

Un sistema inmunológico completamente funcional proporciona cierta protección contra la leucemia, esto lo sugiere la frecuencia con que se desarrolla la leucemia en personas con enfermedades de deficiencia inmunológica congénita o en pacientes inmunosuprimidos. La inmunosupresión es claramente un factor en la inducción de neoplasias en los animales (3).

Las células potencialmente neoplásicas normalmente son eli-

minadas por un sistema de vigilancia inmunitaria. Si este sistema falla, las células anormales salen de control y proliferan sin freno, produciéndose un cáncer.

También el sistema inmunológico interviene atacando compuestos cancerígenos. La capacidad para impedir que un agente químico penetre, se metabolice y distribuya a través del cuerpo es diferente en cada individuo, pero según el estado inmunológico de la persona se puede aumentar la peligrosidad del carcinógeno o mejorar la capacidad del organismo para encontrar, identificar y eliminar sustancias cancerígenas (9).

### 1.8.5 SUSCEPTIBILIDAD

No todas las personas expuestas a carcinógenos desarrollan la enfermedad. De hecho, la mayoría de la gente sufre la acción de diversos carcinógenos, comprobados o potenciales, y nunca presenta cáncer. Algunos individuos resisten mejor a las agresiones del ambiente; otros son más susceptibles. Esta diferencia se debe, en el caso de la leucemia, a que los diferentes tipos de esta enfermedad varían de acuerdo con la edad, así la LNC afecta principalmente a los adultos de mediana edad y rara vez se le observa en niños.

Con respecto a las diferencias metabólicas, las sustancias químicas del ambiente pueden sufrir alteraciones metabólicas que neutralicen o aumenten su potencial carcinógeno. El metabolismo individual es diferente y algunas personas son más resistentes al cáncer porque su organismo tiene capacidad para inutilizar a los agentes con potencial carcinógeno. Otros son muy susceptibles ya que su metabolismo falla en ese aspecto o porque incrementa las propiedades carcinógenas de las sustancias (9).

### 1.8.6 FACTORES VIRALES

Algunos virus ARN (retrovirus) inducen la formación de leucemia en animales (aves, ratón, gato, primates) (11, 9). Se cree que virus de este tipo pudieran también causar leucemia en humanos (9). El retrovirus HTLV-1 se ha asociado con el desarrollo de la

leucemia de células T en el adulto, predominantemente en Japón (14). Sin embargo, no se ha detectado por ejemplo, algún virus oncogénico transmisible para la LMC y la enfermedad no parece ser contagiosa (4).

Los retrovirus oncogénicos tienen dentro de su genoma genes directamente involucrados con el proceso oncogénico, son genes que producen cáncer y se llaman "oncogenes", tales genes determinan la estructura de enzimas que catalizan los sucesos que inducen el crecimiento de un tumor. La forma en que un retrovirus transfiere su información a la célula huésped después de la infección es cuando el ARN del virus se transcribe en ADN por acción de su transcriptasa inversa. El ADN vírico se integra en el genoma de la célula y sus genes se replican y expresan junto con los genes celulares (16).

Los virus leucemógenos estimulan transformación maligna de células humanas en cultivo de tejidos, inducen aberraciones cromosómicas, etc. (6). La capacidad de que un virus transforme células in vitro, manifiesta que éste tiene un oncogén. Los virus que carecen de oncogenes no transforman células en cultivo, además actúan más lentamente en los animales; estos últimos, al integrar su ADN en una célula, pueden obstruir un gen celular en el punto de inserción, originar así una mutación y engendrar el crecimiento canceroso (16).

Los genes implicados en el desarrollo del cáncer (oncogenes) se observaron primero en los virus, pero también se encuentran en las células normales (16). Los oncogenes de los retrovirus no son componentes propios del genoma vírico, sino que son copias de genes celulares (proto-oncogenes), adquiridos (por transducción), quizás, a través de infecciones víricas en los primeros estadios de la evolución, de los huéspedes vertebrados a los que infecta el virus (16, 17, 18).

Los proto-oncogenes celulares se activan y convierten en oncogenes una vez incorporados al genoma del virus, que luego se utilizan para transformar otras células que ellos mismos infecten. Se conocen oncogenes aislados a partir de retrovirus que producen leucemias en pollos, ratón y rata; cada uno de estos oncogenes es-

tá relacionado, por su similitud, con un gen normal (proto-oncogén) encontrado en el ADN de vertebrados (30,17,84). Por ejemplo, el proto-oncogén *abl* que es translocado en la LMC, es muy parecido al oncogén del virus de la leucemia murina de Abelson (29). Del mismo modo sus proteínas son también similares en cuanto a estructura y actividad (16, 30), es decir, que los proto-oncogenes son activos también en células normales y las proteínas que codifican intervienen en el control del crecimiento y proliferación celular (16), pero las proteínas codificadas por un oncogén tienen una función alterada, tal vez aumentada o son sintetizadas en grandes cantidades (30).

Algunos productos de los oncogenes retrovirales que producen leucemia en animales, como el *abl* y el *erb*, son proteínas con actividad de "cinasas"; la proteína codificada por el oncogén viral *v-abl* que induce leucemia en el ratón es una tirosina cinasa (enzima que cataliza la fosforilación del aminoácido tirosina de otra proteína) (30,16), la cual quizá altere el mecanismo de control del crecimiento celular (30).

Los virus favorecen la carcinogénesis por diferentes mecanismos, directos e indirectos. El mecanismo directo es cuando las células antecesoras de un tumor son infectadas por el virus cuyo genoma o parte de él (un oncogén) persisten en las células cancerosas. Si el genoma viral se inserta en un cromosoma de la célula puede provocar aumento de la expresión de algún proto-oncogén celular (por inserción de exaltadores virales, que son fragmentos de ADN que incrementan la transcripción) o eliminar genes normales (mutación insercional, es por inserción de un promotor viral) (19). Es posible que cuando el virus no permanece siempre en la célula, su ADN o sus funciones actúen pasajeramente, tal vez como mutágenos.

El mecanismo indirecto es por el cual ni las células tumorales ni sus células precursoras necesitan haber sido infectadas por el virus, éste actúa ya sea : onquilando células inmunes o también células de tejido hematopoyético (la regeneración de las células hematopoyéticas puede favorecer un cambio neoplásico); y por

Último, la infección viral puede estimular la producción de factores de crecimiento (18).

### 1.8.7 RELACION ENTRE LOS FACTORES DE RIESGO

La transformación neoplásica resulta de la acumulación paso a paso de alteraciones celulares, cuya ocurrencia refleja, y es en gran parte acelerada por la exposición a múltiples factores de riesgo que se superponen unos con otros (o tal vez a una exposición repetida a una única causa predisponente). La edad del individuo, la duración, intensidad y frecuencia de la exposición a los factores de riesgo son elementos importantes en la evolución de la neoplasia (18).

Una manera de representar que todos los factores de riesgo interactúan para influir en el desarrollo de una neoplasia se puede explicar considerando la intervención de los distintos factores que actúan durante las etapas del desarrollo neoplásico (18) (Fig. 143). Por ejemplo: 1) la exposición al virus (es importante señalar que un virus puede permanecer en estado de latencia hasta que interactúa con uno o más factores) (18,6), 2) exposición a agentes físicos o químicos que inicien o promuevan la neoplasia, o a cancerígenos completos (este factor de riesgo es de particular importancia en el hombre); también los virus actúan como iniciadores puesto que causan mutaciones, y 3) la respuesta inmune del huésped (falta de inmunidad pasiva, o inmunidad activa dañada tanto contra el virus como contra la neoplasia) (18).

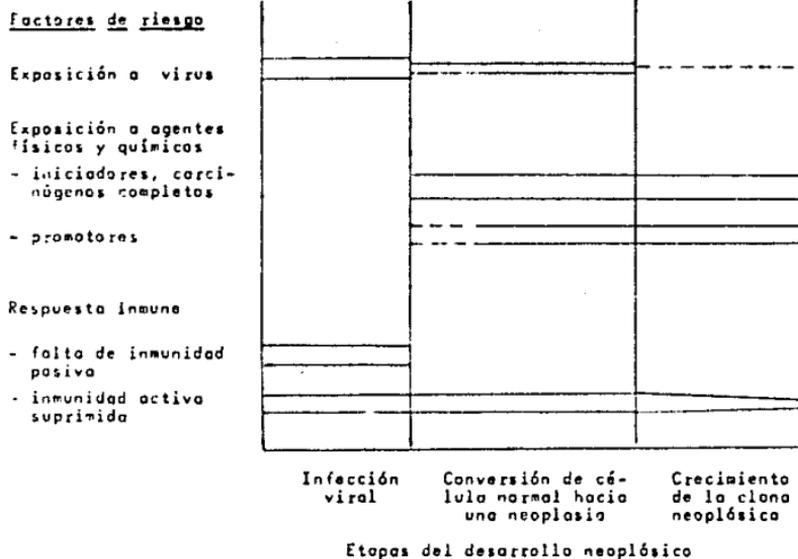


Fig.1-3 Interacción de los factores de riesgo en la carcinogénesis. Estos factores pueden actuar en una o más etapas del proceso. El grosor de las barras indica la importancia de cada factor de riesgo para cada fase de la neoplasia, las líneas punteadas indican que no son significativas en ese periodo (18).

**CAPITULO 2**

**ACTIVACION ONCOGENICA POR RADIACION Y**

**AGENTES QUIMICOS**

Los padecimientos malignos provienen de una sola célula alterada (20, 31) cuya incontrolada proliferación pudiera ser debida a un cambio en su material genético; la radiación ionizante así como algunos compuestos químicos intervienen promoviendo el desarrollo neoplásico al producir mutaciones en el ADN que pueden alterar el funcionamiento de la célula al activar genes involucrados en el crecimiento celular (16).

La lesión en el ADN inicia un complejo proceso celular que puede conducir con el tiempo a un estado canceroso (20, 16). No se conoce la etiología de la LMC, pero la ocurrencia del cromosoma Ph' en el 90% de los casos sugiere la importancia de agentes que causan rompimientos en los cromosomas, tales como la radiación ionizante y los compuestos químicos (44). Los agentes que dañan el ADN son, por tanto, carcinógenos en potencia (20).

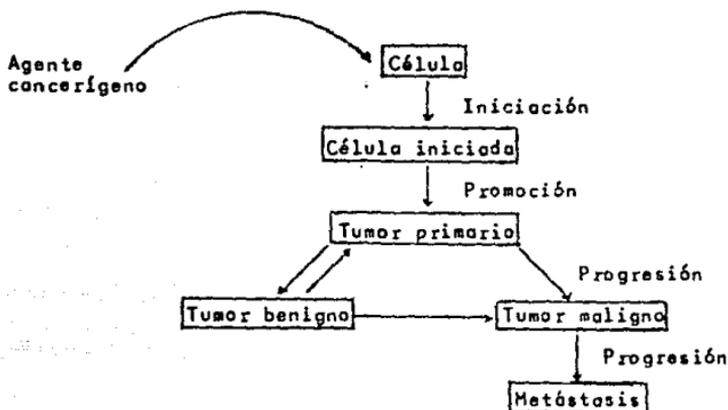
No hay que olvidar que la lesión del ADN, aún siendo esencial en la iniciación de la carcinogénesis, no provoca por sí sola la transformación cancerosa; se requieren de factores adicionales para promover la compleja secuencia de acontecimientos celulares que culminan en la transformación (20).

En este capítulo se explica cómo es que la radiación ionizante y los compuestos químicos llegan a lesionar el ADN de la célula y a inducir la activación de oncogenes.

## 2.1 PROCESO DE DESARROLLO DEL CANCER

El desarrollo de un tumor comienza con la acción de un agente carcinógeno sobre una o varias células, es lo que se llama fase de iniciación de la carcinogénesis. Algunas de esas células comienzan a proliferar en respuesta a agentes endógenos (hormonas, factores de crecimiento, edad) o exógenos (agentes cancerígenos): los promotores de tumores, esto es lo que se conoce como fase de promoción. No todas las sustancias que inducen la promoción de un tumor (agentes promotores) tienen capacidad de iniciarlo, aunque la mayoría de los capacitados para iniciarlo (agentes iniciadores), sí pueden, también, promoverlo, son los llamados carcinógenos completos (21,10).

Luego de la proliferación primaria se forma un tumor benigno o uno maligno. La progresión del tumor maligno continúa con la producción de metástasis (21,10).



Los estados de iniciación y progresión son irreversibles, el único estado reversible es el de promoción.

Durante los estados de iniciación y progresión se presentan cambios en la estructura del genoma celular. La progresión muestra modificaciones en el cariotipo celular, que probablemente resulten de anomalías genéticas mayores, las cuales pueden llevar a los cambios observados en la neoplasia, como una menor diferenciación morfológica, aumento en la tasa de crecimiento y metástasis (10).

## 2.2 INTERACCIÓN DE LA RADIACIÓN Y DE LOS AGENTES QUÍMICOS CON EL ADN CELULAR

Algunos agentes físicos (radiación ionizante) y químicos producen mutaciones en el ADN celular (21), sin embargo, ambos tipos de agentes varían en su actividad a lo largo del ciclo celular. Por ejemplo, muchos medicamentos tienen un efecto tóxico mayor en la célula durante la fase de síntesis de ADN (S), como en el caso de la mayoría de los antimetabolitos usados contra el cáncer. La radiación ionizante y muchos agentes alquilantes tienen

dos periodos de máxima actividad, uno durante la transición de la fase  $G_1$  (de crecimiento o presintética) a la fase S y otro en la fase  $G_2$  (premitótica) o en la mitosis (10) (Fig. 2-1)



Fig. 2-1 Actividad de la radiación y de algunos medicamentos a través del ciclo celular (10).

Los tejidos que se renuevan constantemente, como el de la médula ósea, que contienen células que proliferan rápidamente son más sensibles a la acción de los agentes químicos y la radiación (10), posiblemente porque algunos mecanismos de reparación celular son lentos, y las células de crecimiento rápido no alcanzan a reparar todos los defectos antes de entrar ya sea a una fase de síntesis de ADN o de división celular.

Con respecto a los agentes físicos, se sabe que la radiación ionizante electromagnética de longitud de onda corta (rayos X y rayos gamma) y la corpuscular (electrones, protones, neutrones y partículas alfa) poseen capacidad carcinogénica (21) (Fig. 2-2).

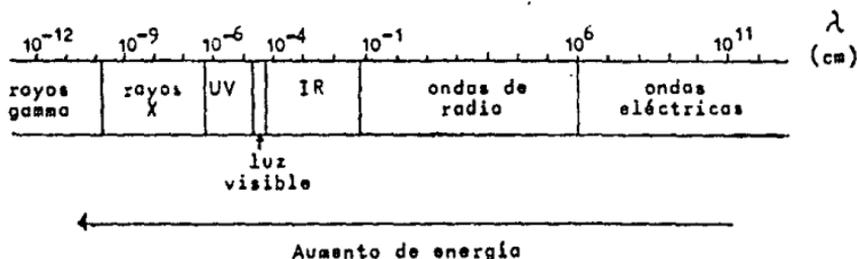
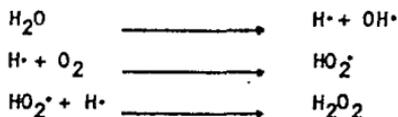


Fig. 2-2 Espectro electromagnético con los diferentes tipos de radiación.

La radiación ionizante libera su energía al tejido que la absorbe, a través de una serie de colisiones e interacciones aleatorias con los átomos y moléculas que encuentra en su trayecto, y al liberar electrones, da lugar a la aparición de iones y radicales químicos reactivos que rompen enlaces químicos y causan otras alteraciones en las moléculas vecinas (22).

La distribución de las ionizaciones depende de la energía masa y carga eléctrica de la radiación y, en menor grado, de la densidad del tejido absorbente. Los rayos X y  $\gamma$  (que son eléctricamente neutros) generan escasos iones a lo largo de su trayecto y penetran hondamente en los tejidos. Las partículas dotadas de carga, por su parte, producen más iones pero presentan menor centreamiento. La radiación por partículas ( $\alpha$  y protones) es más dañina que la de los rayos X y gamma (22).

Así, las radiaciones ionizantes intervienen directamente sobre el ADN o reaccionan con otras moléculas de la célula que, al ionizarse, reaccionan entonces con el ADN. Estas reacciones producen radicales hidroxilo ( $\text{OH}^\cdot$ ) y peróxido ( $\text{O}_2^\cdot$ ) al ionizar el agua, cuyo resultado final es la rotura de las cadenas del ADN, y como consecuencia, cambios citogenéticos y mutaciones (21) (Fig. 2-3).



A altas dosis de radiación hay lesiones celulares subletales, la reparación de un daño subletal puede ocurrir, aunque investigaciones en células de roedores indican que las células madres de la médula ósea por ejemplo, tienen una capacidad relativamente pequeña de reparación de este tipo de daño. Las células tienen una mayor sensibilidad a los efectos de muerte o inactivación de la radiación que a los agentes químicos (39).

Cuando hay dos rupturas muy cercanas en el espacio y en el tiempo, la reparación de las mismas es difícil y en vez de ello

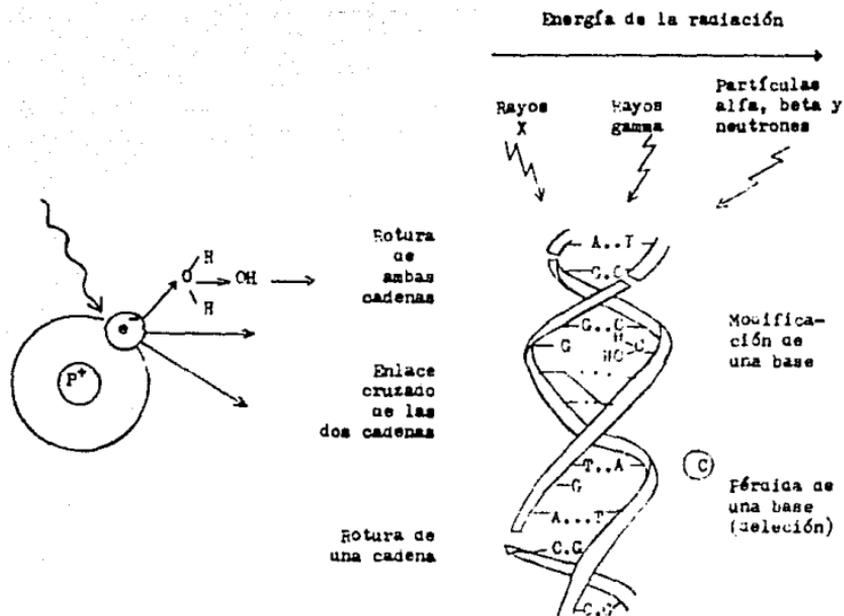


Fig. 2-3.- Lesiones causadas en el ADN por la radiación. El efecto puede ser cuando un electrón liberado por la ionización de un átomo interacciona con el ADN (efecto directo), o cuando un electrón secundario interacciona con una molécula de  $H_2O$  y da lugar a un radical libre ( $OH^{\bullet}$ ) que provoca la lesión del ADN (efecto indirecto). La energía de la radiación se relaciona con la mayor capacidad mutagónica.

El principal efecto de la radiación gamma es la ruptura de una o ambas cadenas del ADN, pero últimamente se sugiere que también produce mutaciones puntuales (21, 22).

los extremos de un fragmento pueden unirse incorrectamente o los de otro y originar así una deleción o translocación de un fragmento de ADN que se coloca en un lugar distinto del cromosoma del que originalmente ocupaba (21) (Fig. 2-4).

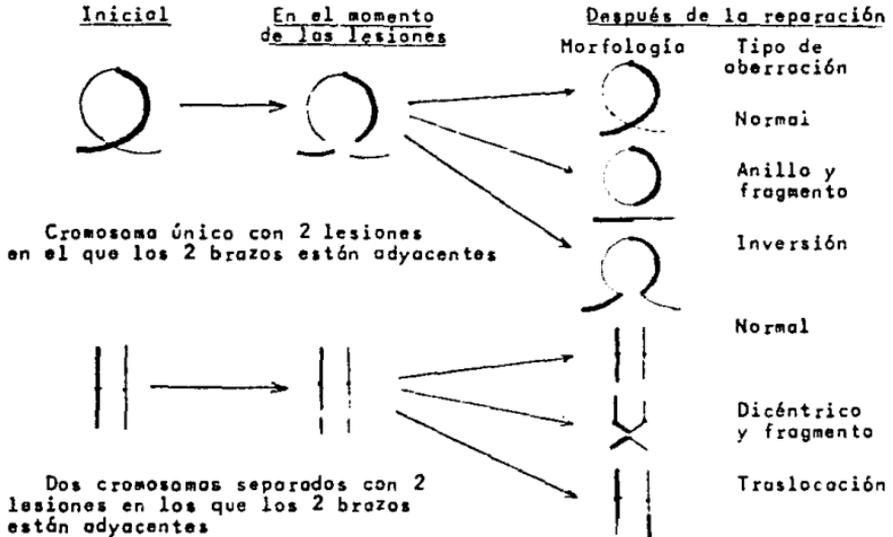


Fig. 2-4 Morfología cromosómica de 4 clases de aberraciones inducidas por radiación (22).

Actualmente se discute la posibilidad de que la radiación no ionizante (campos electromagnéticos de baja frecuencia) esté relacionada con el desarrollo del cáncer. Algunas formas de radiación no ionizante como la radiofrecuencia y los microondas son mutagénicas, pues producen desórdenes genéticos, así como también anomalías mitóticas y cromosómicas semejantes a aquellas vistas en leucemia. Algunos investigadores sugieren que los campos electromagnéticos (CEM) podrían tal vez actuar como un cofactor en la iniciación o promoción de la leucemia por ejemplo (68).

Por otro lado, existen los carcinógenos químicos que actúan directamente sobre los elementos celulares (ácidos nucleicos y proteínas) conocidos como carcinógenos directamente activos, y los que por sí mismos no tienen acción carcinógena, pero que son pro-carcinógenos (o pueden serlo) por alteración metabólica (9), es decir, se activan al ser metabolizados por distintas enzimas celulares, es lo que se llama "activación metabólica" (10) (Fig. 2-6).

Los carcinógenos químicos son, o se convierten metabólicamente en reactivos electrofílicos (compuestos con sitios deficientes en electrones) que ejercen sus efectos biológicos por unión covalente con los centros nucleofílicos de macromoléculas celulares (10), principalmente con el ADN, alterándolo; o sea, que actúan como mutágenos (9, 23) ( Fig. 2-5 ).

Las especies electrofílicas generadas dentro de las células provienen de las reacciones catalizadas por las enzimas que son parte de los mecanismos de detoxificación de las células, pero no todas las especies reaccionan con las macromoléculas. La mayoría son convertidas a compuestos inactivos por procesos metabólicos secundarios y sólo aquellos productos que escapan a esos procesos secundarios son los que reaccionan con las macromoléculas celulares (23).

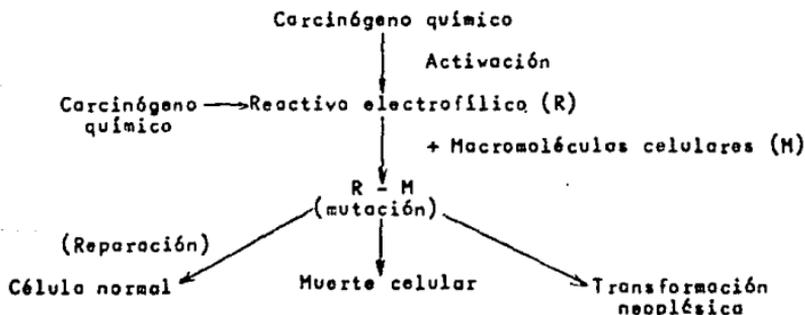
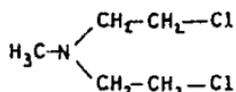
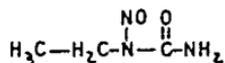


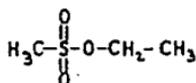
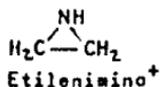
Fig. 2-5 Destino de las células expuestas a los carcinógenos químicos

Compuestos Alquilantes

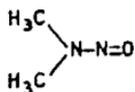
Mecloretamina<sup>+</sup>  
(mostaza nitrogenada)



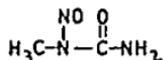
Etilnitrosourea\*



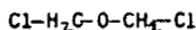
Etilmetanosulfonato<sup>+</sup>



Dimetilnitrosamina\*



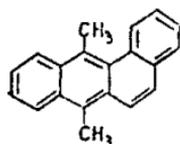
Metilnitrosourea\*



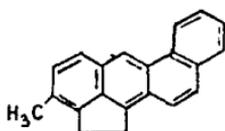
Bis (cloroetil) eter<sup>+</sup>

Hidrocarburos policíclicos

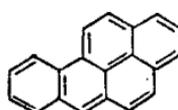
Son los derivados del 1,2-benzantraceno



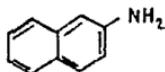
7,12-dimetilbenzantraceno\*



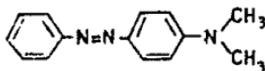
3-metilcolantreno\*



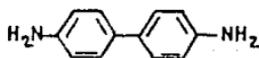
Benzopireno\*

Aminas Aromáticas

2-noftilamina\*



4-dimetilaminoazobenceno\*



Benzidino\*

Fig. 2-6 .- Agentes químicos cancerígenos.

+ carcinógenos directos

\* procarcinógenos

La activación metabólica se realiza por las enzimas encargadas del proceso de destoxicación de la célula pertenecientes al sistema citocromo P-450 del retículo endoplásmico liso, presentes en el hígado principalmente, que promueven en los compuestos químicos, epoxidaciones, hidroxilaciones y deaminaciones (21). Entre las enzimas que catalizan las reacciones de oxidación e intervienen en la activación de los carcinógenos químicos se encuentran las mono-oxigenasas que se presentan en la mayoría de los tejidos pero particularmente en el hígado, se localizan dentro del núcleo y en las membranas del retículo endoplásmico liso celular, por lo tanto la generación de especies reactivas de los carcinógenos próxima al material genético dentro del núcleo puede ser importante en relación a las reacciones de estos compuestos con el ADN (23).

Los productos de las mono-oxigenasas se forman por hidroxilación de carbonos alifáticos o aromáticos o de átomos de nitrógeno, o por epoxidación de enlaces dobles aromáticos (23). Por ejemplo, compuestos derivados del benceno, hidrocarburos policíclicos aromáticos y alquenos cíclicos son transformados a epóxidos, grupos electrófilos altamente reactivos que pueden reaccionar covalentemente con las porciones nucleófilas de ácidos nucleicos y proteínas, por lo tanto pueden resultar carcinógenas (108).

Los epóxidos a su vez pueden ser metabolizados por epoxi-hidrasas situadas en el retículo endoplásmico de muchos tejidos, incluso en el hígado, y provocan formación de dióles, como en el caso de los hidrocarburos policíclicos (Fig. 2-7). Por lo tanto, la hidroxilación de compuestos aromáticos está precedida por la formación de epóxidos intermediarios (23). Los epóxidos de hidrocarburos aromáticos policíclicos en particular, se considera que son quienes median su acción carcinógena. El Benzopireno, por ejemplo, se metaboliza en varios derivados (Fig. 2-7), de los cuales sus epóxidos son mutagénicos. El 7,8-diol-9,10-epóxido del benzopireno, más bien que el 4,5-epóxido, es el responsable de la mayoría de las uniones covalentes a ácidos nucleicos. El grupo 2-amino de la guanina y el fosfato son los principales sitios de alquilación por la posición 10 del diol-epóxido (23).

El sistema del retículo endoplásmico aparte de funcionar en la síntesis de proteínas y el metabolismo de lípidos, también funciona como sistema de detoxificación de la célula, eliminando hacia el exterior los compuestos tóxicos para la célula; pero del medio externo pueden reingresar éstos a la célula y alterar la síntesis de proteínas, incluso la de las enzimas reguladoras del sistema de detoxificación. La presencia de ciertas sustancias en la célula induce un aumento de la actividad de las enzimas presentes en la membrana del retículo endoplásmico liso que intervienen en las reacciones metabólicas de detoxificación. Ejemplos de estas sustancias son: productos químicos industriales (benceno, bifenilos policlorados), insecticidas clorados (clordano, epóxido de heptaclor, aldrin, DDT), el humo del tabaco, anticonvulsivos (primidona), hidrocarburos aromáticos (benzopireno) y barbitúricos (fenobarbital, 3-metilcolantreno).

El aumento de actividad enzimática producida por estos inductores se acompaña de un aumento del volumen de las células e hiperplasia (aumento del número de células). Esto último en respuesta a un incremento en las demandas, para compensar el aumento en la carga de una sustancia metabolizada por las células. El microscopio electrónico demuestra un aumento al doble o mayor en el área de membranas del retículo endoplásmico liso; la cantidad de retículo depende de su actividad.

Así, los epóxidos derivados del metabolismo del benzopireno mediante el sistema del retículo endoplásmico, inducen una hiperplasia y como éstos, existen varios procarcinógenos (108).

Si siguiendo con las reacciones de activación de los procarcinógenos, se sabe que los productos hidroxilados son usualmente conjugados con ácido glucurónico o sulfatos, alguno de estos conjugados puede estar incluido en la activación de las aminas aromáticas por ejemplo (23) (Fig. 2-7). En la figura 2-7 se muestran los compuestos formados (reactivos electrofílicos) durante el metabolismo de algunos procarcinógenos.

También se producen radicales libres durante el metabolismo de los procarcinógenos, dichos radicales poseen un único electrón no apareado que hace al radical extremadamente reactivo y puede desen-

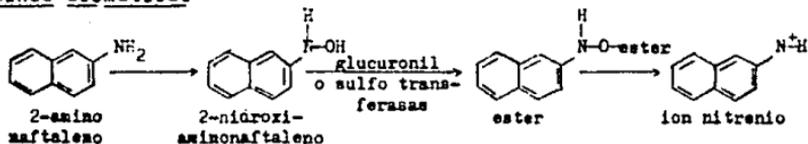
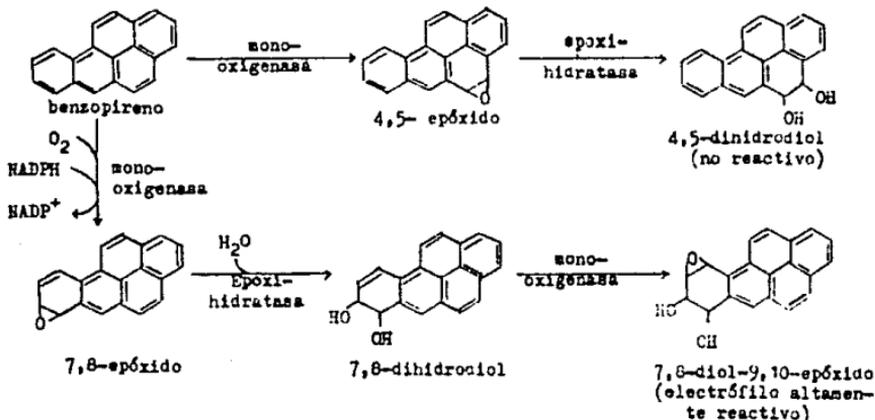
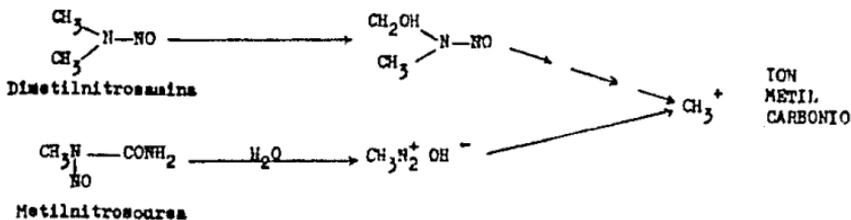
Aminas aromáticasHidrocarburos policíclicos aromáticosOtros carcinógenos

Fig. 2-7.- Compuestos intermediarios y electrofilicos (finales) del metabolismo de algunos procarcinógenos (10).

cadena de reacciones químicas que serían importantes en la inducción de la transformación maligna (10).

El benceno es un conocido agente leucemógeno que también es convertido a metabolitos activos por enzimas oxidativas en el organismo. El 40% del benceno es exhalado en el aire expirado. El resto es convertido a epóxido de benceno por la arilhidrocarburohidroxilasa (AHH). Espontáneamente, cerca del 23 al 50% es convertido a fenol y éste a su vez es convertido a fenilglucurónido y excretado en la orina. Una pequeña fracción de fenol es convertida a hidroquinol. Una pequeña fracción del epóxido es convertida por una epoxihidratasa a bencenglicol y éste a catecol por una deshidrogenasa. Los metabolitos activos son el epóxido de benceno, hidroquinol y catecol (Fig. 2-8). Los principales efectos del benceno son sobre los progenitores hematopoyéticos. Las células de la médula ósea tienen enzimas para convertir al benceno en catecol e hidroquinona (24).

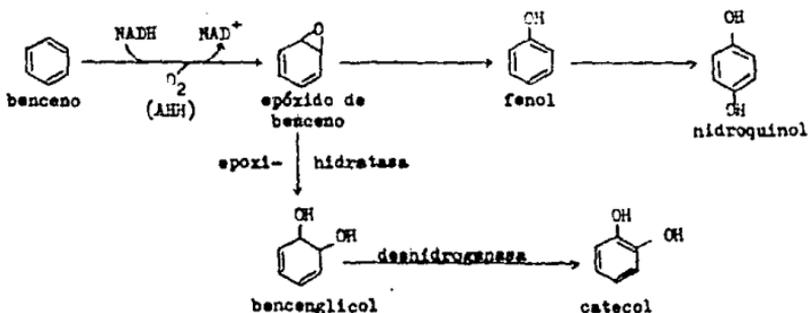


Fig. 2-8 Metabolismo del benceno

Se ha demostrado la unión covalente de los metabolitos del benceno al ADN de mitocondrias de médula ósea de conejos, como la p-benzoquinona, hidroquinona, fenol y 1,2,4-bencenotriol formando complejos con desoxiguanosina, e inhibiendo así la transcripción (síntesis de ARN); entonces es probable que estos metabolitos también puedan unirse covalente al ADN cromosomal. El epóxido de benceno puede también unirse a sitios nucleófilos de ácidos nucleicos

y proteínas (24,25).

El benceno causa rompimientos y otros tipos de cambios en los cromosomas de animales y se ha indicado que ocurre un exceso de aberraciones cromosómicas en los células somáticas de los humanos expuestos a este compuesto(79).

Algunos ejemplos de carcinógenos directos son los agentes alquilantes: etilnitrosina, bis(clorometil)eter y las mostazas nitrogenadas. Su mecanismo de acción es por medio de la formación de intermediarios electrófilos que forman enlaces covalentes (alquilación) con grupos nucleofílicos como: fosfato, amino, hidroxilo, carboxilo e imidazol, por lo tanto, pueden alquilar los componentes del ADN y las proteínas asociadas a éste (25). La alquilación del ADN da lugar a la formación de complejos, por ejemplo, la etilnitrosourea forma la  $O^6$ -etilguanina o la  $O^4$ -etiltimina (10). Esto ocasiona una mutación por error en el apareamiento de las bases de la guanina alquilada con timina produciendo una transición de GC  $\rightarrow$  AT. Los agentes alquilantes pueden inducir también transiciones AT  $\rightarrow$  GC por el apareamiento erróneo entre  $O^4$ -alquiltimina con guanina. La alquilación del ADN es al azar y la probabilidad de mutación depende del grado de alquilación en varios sitios (26) (Fig. 2-9).

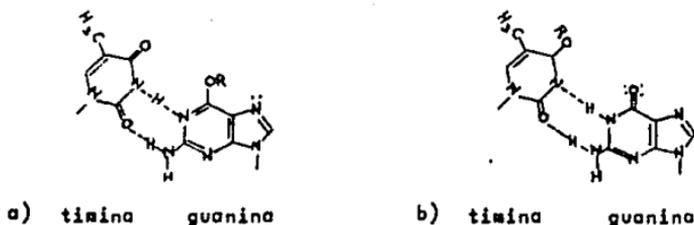


Fig. 2-9 Apareamiento anormal de bases alquiladas en el ADN  
 a) apareamiento de timina con  $O^6$ -alquilguanina  
 b) apareamiento de guanina con  $O^4$ -alquiltimina (26).

La alquilación de las bases del ADN como la de la alquilguanina puede producir también otros efectos mutágenos como: apertura del anillo imidazol de guanina, depurinización por escisión de residuos de guanina, enlaces cruzados de dos cadenas de ácido nucléico

o unión de un ácido nucleico con una proteína por enlaces covalentes (25).

Los agentes alquilantes forman parte de los fármacos utilizados en la quimioterapia del cáncer que se basa en los mecanismos de acción anteriormente descritos, cuyo resultado es impedir la duplicación del ADN o producir una mutación que cause la muerte de la célula; no obstante, también son carcinógenos, mutágenos e inmunosupresores ya que pueden producir igualmente mutaciones y alteraciones de las propiedades de la superficie celular que causan una multiplicación incontrolable de las células y pérdida de diferenciación(108).

Además de los compuestos orgánicos, existen elementos químicos inorgánicos que son también carcinógenos para el hombre como para los animales, como el cromo, níquel, cadmio y arsénico. Otros de los que se ha demostrado su carcinogenicidad en animales son el berilio, hierro, cobalto, zinc, plomo y platino (10). Las acciones oncogénicas de los elementos metálicos pueden deberse a que en sus formas iónicas son reactivos electrofílicos que pueden combinarse con los componentes nucleofílicos de las células (108). Los posibles mecanismos de acción de los carcinógenos metálicos incluyen: una unión covalente del metal con el ADN, formación de enlaces cruzados dentro de las cadenas del ADN y de proteínas, deterioro en la fidelidad de la replicación del ADN al unirse a proteínas nucleares y también pueden unirse al ARN. Probablemente varios de estos mecanismos actúen al mismo tiempo (27).

La presencia de las mutaciones está determinada también por los sistemas de reparación de la célula en el ADN lesionado por medio de enzimas para la sustitución de bases incorrectas o la unión de cadenas de ADN rotas (21). Sin embargo, la reparación es menos eficiente para ciertos tipos de daño que para otros. Por ejemplo, en el caso de la rotura de ambas cadenas del ADN causada tanto por radiación ionizante como por compuestos químicos, no siempre puede ser reparado y quedan extremos libres de la molécula que se unen generalmente a otros extremos rotos. Esta unión de extremos puede

causar una translocación de segmentos de ADN de un cromosoma a otro. También se ha señalado que los carcinógenos químicos y la radiación activan alguna forma de error en el mecanismo de reparación o replicación del ADN (28). La persistencia de un ADN dañado y no reparado, puede ser la causa de una mutación que puede multiplicarse o amplificarse a lo largo de la transcripción y traducción del ADN pudiéndose transmitir la anomalía a las células hijas, lo cual resulta en la iniciación de la célula afectada (22).

Volviendo a lo que es el proceso del desarrollo de un tumor, se sabe que los agentes iniciadores de éste son más efectivos al principio de la fase de síntesis de ADN del ciclo celular. La habilidad de un agente carcinógeno para iniciar células puede depender de la capacidad de la célula para metabolizar al agente a su forma activa. Por otro lado, se han identificado una serie de agentes promotores de diferentes tipos de cáncer, los cuales actúan de diversas formas tanto in vivo como in vitro (10) (Fig. 2-10).

## EFECTO

## EJEMPLOS

In vivo:

- |                                  |   |
|----------------------------------|---|
| - Alteran la expresión genética  | - FB, DDT, TPA, algunas hormonas (prolactina, estrógenos), hidrocarburos halogenados (TCDD, BPCs) |
| - Incrementan la síntesis de ADN | - FB, hexaclorociclohexano, sacarina, estrógenos  |

In vitro:

- |  |           |
|--|-----------|
| - Alteran la expresión genética  | - FB, TPA |
| - Incrementa la síntesis de ADN, induce amplificación de genes, incrementa la formación de superóxidos y la frecuencia de mutación | - TPA     |

TCDD.- tetracloro-dibenzo-p-dioxina

DDT.- diclorodifeniltricloroetano

BPCs.- bifenilos policlorados

TPA.- 12-o-tetradecanoilforbol-13-acetato

FB.- fenobarbital

Además, muchos agentes promotores han mostrado ser mitogénicos. Otros ejemplos de agentes promotores son: el humo del cigarro y los

asbestos.

Los efectos directos de los promotores sobre el genoma, no se consideran como el principal mecanismo de su efecto en el desarrollo de la neoplasia, sin embargo, estudios *in vitro* han demostrado por ejemplo, que el TPA produce también rompimientos de las cadenas de ADN, anomalías cromosómicas y modificación estructural en las bases del ADN de leucocitos (10).

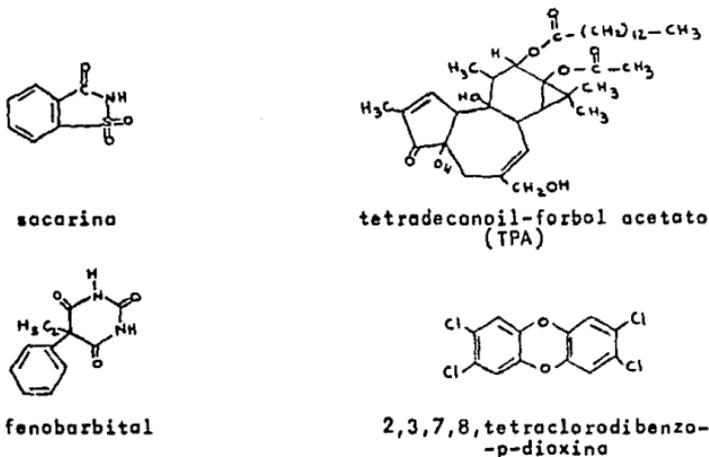


Fig. 2-10 Estructura de algunos agentes promotores de la carcinogénesis en varios tejidos (10).

### 2.3 ACTIVACION ONCOGENICA

Las mutaciones que producen los agentes físicos y químicos en el ADN pueden ser: puntuales (sustitución de una base por otra), deleciones (pérdida de una o varias bases), inserciones (adición de una o varias bases) y translocaciones (transferencia de un trozo de ADN de un cromosoma no homólogo a otro.(21). Las alteraciones (mutaciones) en los productos de algunos genes interfieren con las funciones celulares normales y pueden llevar a una transformación ma-

ligna.(29). Los genes que se encuentran alterados en los tumores se llaman oncogenes. En su forma no tumorigénica estas secuencias de ADN presentes en las células normales responden al nombre de proto-oncogenes. Así, el término oncogén se reserva para la forma activada de esos genes que se manifiesta por la alteración en la estructura o expresión de los mismos, dichas alteraciones se denominan activación oncogénica (21,29).

Desde el punto de vista funcional, se distinguen dos mecanismos de activación oncogénica, es decir, la conversión de un proto-oncogén normal en un gen activado: el que da lugar a un cambio estructural en la proteína determinada por el gen y el que altera la expresión del proto-oncogén, reforzándola o produciendo fases inadecuadas del proceso de diferenciación celular.

Desde el punto de vista genético, los mecanismos que convierten un proto-oncogén en un oncogén son: las mutaciones puntuales, inserciones o deleciones de secuencias, translocaciones y multiplicaciones o amplificaciones génicas, que provocan la síntesis de proteínas normales en cantidades anormales o la de proteínas modificadas cuyas propiedades pueden llevar a la transformación hacia una célula con caracteres oncogénicos (21).

Por ejemplo, la translocación produce un proto-oncogén truncado que a veces no afecta a su parte codificante (de modo que la proteína es la misma), pero sí su expresión, mientras que en otros casos la translocación provoca la aparición de una proteína nueva híbrida con actividad oncogénica, éste por ejemplo, es el caso del oncogén "abl" en la leucemia mielocítica crónica cuya proteína expresada es conocida como P-210 (21) (Fig. 2-11).

Los productos de los proto-oncogenes son proteínas que intervienen en el crecimiento y diferenciación celular y pueden ser: factores de crecimiento, receptores de factores de crecimiento, transductores de señales (por hidrólisis de GTP), proteincinasas de serina o tirosina (son proteínas reguladoras por acción fosforilante sobre otras proteínas y que se encuentran en la membrana celular, por ejemplo, la sintetizada por el oncogén "abl") y proteínas nu-

cleares (que activan la expresión de genes)(21,30) (Fig. 2-12); en cambio, las proteínas determinadas por los oncogenes desarrollan funciones anormales y provocan la transformación de una célula normal en cancerosa (30).

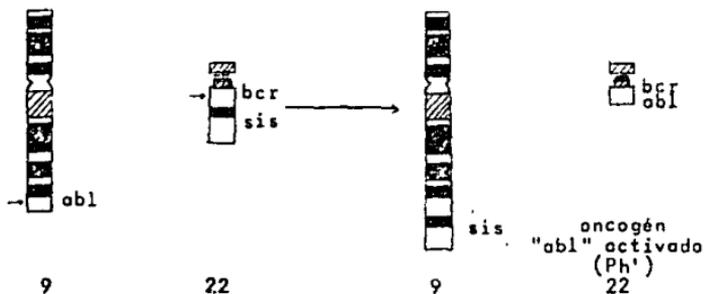


Fig. 2-11 Activación de oncogenes por translocación. En la LMC la translocación de los cromosomas 9 y 22 da lugar a la aparición de un pequeño cromosoma típico: el cromosoma Filadelfia. La translocación afecta al proto-oncogén "abl", que resulta truncado en el cromosoma 9 y se forma un gen híbrido con el ADN localizado dentro de la región del cromosoma 22 donde ocurre el rompimiento llamado "bcr" (breakpoint cluster region), produciéndose una proteína que tiene actividad oncogénica (21).

La translocación que produce el cromosoma Ph' en la LMC es de interés debido a la localización del oncogén *abl* y de un oncogén más. Los rompimientos de la translocación ocurren dentro de una pequeña región de los cromosomas 9 y 22, que resultan en la translocación de los proto-oncogenes celulares *c-abl* y *c-sis*. El *c-sis* es el homólogo celular del oncogén del virus del sarcoma de simio, se localiza en el cromosoma 22 y se transloca al cromosoma 9. Este gen codifica para la síntesis de un factor de crecimiento derivado de las plaquetas. El *c-abl* es el homólogo celular del oncogén del virus de la leucemia murina de Abelson (*v-abl*) que se localiza en el brazo largo del cromosoma 9 y es translocado al cromosoma 22. El producto del oncogén *c-abl* tiene gran actividad de tirosina cinasa similar al producto del oncogén viral de Abelson (4,5,8,29).

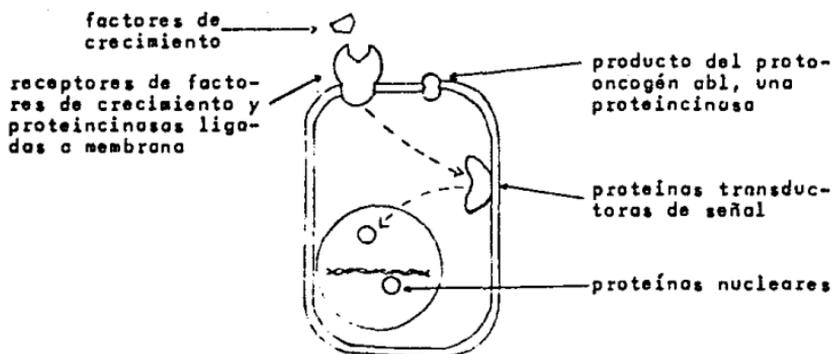


Fig. 2-12.- Sitio de acción en la célula, de las proteínas codificadas por los oncogenes. Estas proteínas intervienen en la transmisión, a diferentes niveles, de las señales para el crecimiento celular (21, 30, 31).

Una tirosina cinasa es una enzima que cataliza la transferencia de un grupo fosfato del ATP al aminoácido tirosina de otra proteína. La fosforilación de proteínas constituye uno de los mecanismos principales de regulación de las actividades de las células en crecimiento. La fosforilación de tirosinas es un rasgo común de las enzimas oncogénicas (16), pero no es una propiedad exclusiva de ellas, las células normales tienen pequeñas cantidades de tirosina cinasas, por lo que la fosforilación de este aminoácido constituye un hecho raro en las células normales (30).

La proteína normal codificada por el proto-oncogén c-abl tiene bajos niveles de actividad de tirosina cinasa, dicha enzima, interviene en la regulación del crecimiento de células normales. La actividad de la tirosina cinasa está asociado también con las funciones de transformación de varios retrovirus oncogénicos. Este producto onómalo puede resultar de la transcripción de un nuevo gen que incluya al ADN del cromosoma 22 y la porción translocada del cromosoma 9 (4,5,8,29). (Fig. 2-13).

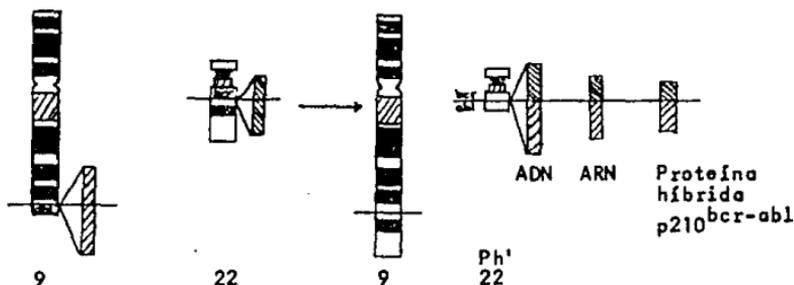


Fig. 2-13.- Consecuencias moleculares de la translocación Ph': un ADN híbrido, un ARNm híbrido y una proteína que tiene niveles elevados de actividad de tirosina cinasa (4).

Lo anterior sugiere que la translocación del oncogén *c-abl* puede llevar a la amplificación y rearrreglo del gen, con alteración en la transcripción que causa la producción de una proteína con gran actividad de cinasa, semejante a la de una proteína transformante viral (4,5,8). Se sabe que la tirosina cinasa se localiza en la membrana celular y pudiera estar relacionada con los mecanismos de respuesta a las señales de crecimiento y diferenciación celular al formar parte de un complejo de "factores de crecimiento y receptores" y jugar un papel en la transmisión de señales de proliferación hacia el núcleo (29,31) (Fig. 2-13).

Las mutaciones producidas por los agentes cancerígenos conducen pues a la activación de oncogenes, y parece ser que esta activación mutacional de proto-oncogenes específicos puede estar envuelta en la iniciación de la carcinogénesis y constituir el origen del proceso (10,21). Se ha demostrado la presencia de oncogenes activados (genes alterados con potencial oncogénico) en animales de experimentación que han sido tratados con agentes mutagénicos: sustancias químicas y radiación, para inducirles tumores (21).

El cáncer es un proceso multifásico, por lo que aunque la activación de algún oncogén sea el primer acontecimiento que desencadena el proceso, no es suficiente para provocar la aparición de un

tumor maligno, esto se demuestra por ejemplo, en algunas entidades hematológicas como la eritroleucemia y la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) las cuales presentan un largo periodo prodromal. Intervienen pues, otros elementos: hormonas, factores de crecimiento, agentes promotores y mecanismos de reparación (21).

**CAPITULO 3**

**AGENTES FISICOS Y QUIMICOS ASOCIADOS CON EL  
DESARROLLO DE LA LEUCEMIA MIELOCITICA CRONICA**

La búsqueda de agentes físicos y químicos responsables del desarrollo de la LMC, así como de muchas otras enfermedades, se apoya, en gran parte, en estudios epidemiológicos. Por medio de ellos, se analizan grupos de individuos expuestos a un determinado factor para evaluar la influencia de éste en la incidencia de la enfermedad en dicha población con el propósito de definir si existe o no una relación causal entre tal factor y la presencia de la enfermedad.

También son de utilidad los reportes de casos aislados, pues sirven como propuesta para que más adelante se estudie un gran número de casos similares y comparar la ocurrencia del padecimiento entre estos sujetos, con la de la población en general.

Las formas de exposición a la radiación así como a los distintos compuestos químicos entre los casos de pacientes con LMC, son muy variadas y todas ellas se describen en el presente capítulo.

### 3.1 AGENTES FISICOS

#### 3.1.1 RADIACIONES IONIZANTES

Pocos meses después de que Wilhelm K. von Röntgen descubriera los rayos X en noviembre de 1895 ya se apreciaban los efectos inflamatorios agudos de las radiaciones en la conjuntiva, piel y los efectos más crónicos y destructivos de las mismas en las células hemáticas y sus precursores fueron bien comprobados durante la primera década de éste siglo (2). Ya desde 1911 von Jagic describió los efectos leucemógenos de la radiación ionizante (12). A partir de entonces se publicaron casos de leucemia en médicos y otras personas expuestas a las radiaciones durante ciertos periodos de tiempo. Se reportó una mayor incidencia de leucemia sobre todo en los primeros radiólogos, con una frecuencia de nueve veces mayor que entre los médicos que no se exponían a las radiaciones, pero ésta ha disminuido desde 1940 con el uso de aparatos mejor protegidos y la aplicación de normas de seguridad (2,9).

La leucemia se incrementa con más frecuencia que cualquier

otro tipo de cáncer, luego de una exposición a radiación. La médula ósea activa (roja) parece ser más sensible a la acción carcinógena de la radiación ionizante que cualquier otro tejido (39,43).

La leucemogenicidad de la radiación ionizante en los humanos ya ha sido perfectamente establecida (40). La mayor evidencia de este efecto la presentan los elevados porcentajes de leucemia mielocítica crónica junto con los de otros tipos de leucemia reportados entre quienes han recibido grandes dosis de radiación, como los sobrevivientes de la bomba atómica que fueron expuestos a una radiación instantánea sobre el cuerpo entero, o entre pacientes que reciben una extensa radioterapia a grandes volúmenes de médula ósea como en los pacientes de espondilitis anquilosante. También se ha encontrado que existe el riesgo de desarrollar leucemia en los individuos expuestos a las altas dosis de la radiación terapéutica contra el cáncer (41, 39).

Aunque aún no se confirma que la exposición a bajas dosis de radiación ionizante sean causantes de leucemia, se ha encontrado un incrementado riesgo de LMC entre individuos expuestos a radiación diagnóstica, entre los sujetos expuestos ocupacional o accidentalmente a la radiación liberada por las pruebas nucleares, así como por la ingestión de agua contaminada con elementos radiactivos (44, 52, 61).

A continuación se presenta lo que se ha publicado en los últimos años acerca de los distintos tipos de exposición a la radiación y su relación con la LMC.

### 3.1.1.1 EXPOSICION A GRANDES DOSIS DE RADIACION IONIZANTE

#### SOBREVIVIENTES JAPONESES DE LA BOMBA ATOMICA

Luego de las bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki en 1945, el primer efecto carcinógeno observado fue un exceso de leucemias entre los sobrevivientes más fuertemente expuestos. La leucemia contribuyó casi con la mitad del total de cáncer atribuible a la radiación de las bombas (33). El exceso de leucemia tendió a apa-

recer aproximadamente a los 2 años después de la exposición a la radiación ( 33 ), alcanzando un pico a los 5-7 años posteriores a la explosión y luego fue disminuyendo hasta cerca de 30 años después de las bombas. El periodo de latencia para quienes desarrollaron LMC fue de 2 a 25 años (32). En los años recientes parece que ha desaparecido en gran parte, aunque ocurren casos ocasionales de leucemia entre personas que estuvieron expuestas, lo cual sugiere la persistencia de un exceso en el riesgo (33, 34, 58,48).

En cada ciudad hubo una única exposición, de extremadamente corta duración, la cual resultó en diferentes dosis de radiación individual que dependió de la distancia y de la protección de cada persona por construcciones y edificios(33). Los campos de radiación de las dos detonaciones fueron una mezcla de neutrones y rayos gamma que derivaron de la radiación emitida por las bombas en el proceso de explosión, estas radiaciones son atenuadas por los materiales de las casas y demás construcciones (34).

La población de Hiroshima y Nagasaki recibió exposiciones a radiación directa proveniente de la detonación nuclear y sólo una mínima exposición a precipitación radiactiva (58). Las dosis de radiación promedio para los sobrevivientes japoneses que desarrollaron LMC fue de 45 rads\* (rango 1 a 443 rads) (32).

La mayoría de los casos de leucemia entre los sobrevivientes de la bomba atómica fueron del tipo mieloida, aguda o crónica; también hubo casos de leucemia linfocítica aguda (100). El mayor porcentaje de casos de LMC se observó bajo dosis de radiación de 1 a 99 rads (33, 34), en personas con edades desde 31 a 84 años (edad promedio: 50 años) (32).

---

\* Rad.- es una medida de absorción de radiaciones ionizantes.

1 rad es la dosis absorbida de radiación ionizante que cede 100 ergios de energía por cada gramo de materia atravesada (100 ergs/g) y es aproximadamente equivalente a 1 rem (22). Un rad también se define como la cantidad de energía necesaria para producir  $10^{12}$  ionizaciones/gramo de tejido.

La incidencia de LGC fue de 2 a 3 veces mayor en Hiroshima que en Nagasaki (48). De entre todos los tipos de leucemias en Hiroshima, el 43% fueron de LMC, y del total de leucemias en Nagasaki tan sólo el 15%. Así, el 92% de todos los casos de esta enfermedad se dieron en Hiroshima, mientras que el 8% de ellos ocurrieron en Nagasaki (12). No hay a la fecha una explicación adecuada respecto a este hallazgo, pero puede estar relacionado con la diferencia entre los componentes de las bombas que explotaron en las dos ciudades (48,32). La radiación liberada en Hiroshima estuvo compuesta de 20 a 25% por neutrones y el resto fue de radiación gamma. En Nagasaki la radiación fue casi solo de rayos gamma, con sólo 1 a 2% por neutrones (35, 36). Últimamente se ha reportado que la dosis de neutrones fue mucho menor de lo que se pensaba mientras que la radiación gamma fue considerablemente mayor (36).

El efecto ionizante de la radiación por neutrones produce más daño a los tejidos y más efectos tardíos que cantidades equivalentes de radiación gamma. Por ejemplo, otro de los efectos posteriores a la exposición de la bomba atómica que han sido mayores en Hiroshima que en Nagasaki son las anomalías citogenéticas. De este modo, la severidad de los efectos en Hiroshima coincide con la mayor exposición a radiación por neutrones en esta ciudad (35).

Un aspecto que diferencia a la LMC de las leucemias agudas, inducidas por la radiación de las bombas atómicas es que la edad al momento de la exposición no influye en el tiempo en que tarda en aparecer la LMC, es decir, el periodo de latencia no se acortó ni alargó dependiendo de la edad de las personas al momento de la exposición, mientras que para las leucemias agudas la edad a la que estuvieron expuestos los individuos determina el periodo de latencia, o sea que entre más jóvenes fueron al momento de la exposición el periodo de latencia fue menor (33, 35).

## RADIOTERAPIA CONTRA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

Desde 1957 se encontró que existe una relación entre los pacientes tratados con radiación contra espondilitis anquilosante y el subsecuente desarrollo de leucemia (37). La espondilitis anquilosante es una artritis crónica progresiva inflamatoria que afecta las articulaciones sacroilíacas, la columna vertebral y las grandes articulaciones periféricas (38).

La radioterapia consiste en tratamientos fraccionados y de altas dosis de rayos X sobre articulaciones grandes y la columna vertebral, que son áreas que contienen una mayor cantidad de médula ósea (la médula espinal constituye cerca del 40% del total de la médula ósea) (32, 36). La interacción de los rayos X con el hueso denso puede liberar fotones (un fotón es un quantum de energía electromagnética) que puede dar altos niveles de radiación ionizante a las áreas locales, especialmente al endostio y células progenitoras de la médula contiguas a la cubierta del endostio (12). Se calcula que los pacientes espondilíticos que desarrollan LMC reciben una dosis promedio de radiación sobre la médula ósea igual a 464 rads (36). Otros investigadores aseguran que la dosis promedio es hasta de 1,708 rads (32).

Según un análisis de individuos británicos con espondilitis anquilosante que fueron tratados con rayos X durante 1935 a 1954, estos pacientes tienen una mortalidad por LMC superior a la de la población británica en general, lo cual ha sido posiblemente una consecuencia directa de la radioterapia (37). Aunque por otro parte, la espondilitis anquilosante es una enfermedad cuyo origen genético incrementa el riesgo de contraer una entidad maligna, incluso se encuentra considerada dentro de un grupo de alto riesgo como el de la poliposis familiar o la otaxia telangiectasia. Se trata de enfermedades hereditarias en las cuales los genes de los pacientes son susceptibles a rearrreglos y mutaciones.

Los reportes más recientes mencionan que el riesgo de leucemia es mayor entre los 2.5 y 5 años después del tratamiento contra la espondilitis y después disminuye, pero el incremento no

desaparece por completo, sino que persiste aún varios años después de la terapia, así, el exceso de muertes por LMC se presenta desde 1 hasta 15 años después del tratamiento (32, 37).

El 90% de los enfermos de espondilitis son hombres entre los 20 y 30 años de edad, por lo que el riesgo de LMC es mayor para hombres que para mujeres. Sólo se han observado casos de pacientes que entre los 35 y los 54 años de edad al momento del tratamiento desarrollan LMC (32, 37).

#### RADIOTERAPIA CONTRA ALGUNOS TIPOS DE CANCER

Con respecto a la exposición de la radiación terapéutica se han realizado estudios para analizar la posibilidad de que la radioterapia contra algunos tipos de cáncer como el mamario y el cervical, incrementa el riesgo de una leucemia subsiguiente (39, 40, 41).

Según algunas investigaciones existe el riesgo, aunque no excesivo, de padecer LMC luego de la radioterapia contra cáncer cervical (39, 40); este riesgo es marcadamente más elevado que el de las leucemias agudas linfocítica y mielocítica (39).

El tratamiento se realiza con irradiación externa (rayos X, cobalto-60, neutrones) y/o con la aplicación de un isótopo de radio dentro del útero (39). La dosis media recibida sobre la médula ósea total en pacientes que desarrollan LMC es de 730 rads (32, 39).

La mayor incidencia de LMC ocurre de 1 a 5 años después del tratamiento del primer cáncer (39,40), pero el periodo de latencia puede durar hasta 23 años (32).

El riesgo de LMC es mayor para aquellas mujeres menores de 45 años de edad que se encuentren bajo radioterapia (39). Otros investigadores también han encontrado que el riesgo de LMC es mayor para pacientes menores de 60 años (40), es decir, que el riesgo de leucemia disminuye con la edad para los pacientes con cáncer cervical bajo radioterapia, mientras que para los sobrevivientes de la bomba atómica y los espondilíticos por ejemplo, permanece constante (39).

La explicación a lo encontrado para las pacientes con cáncer cervical es que si el porcentaje de médula ósea va cambiando con la edad y llega a ser más concentrado en la médula del tronco, entonces hay proporcionalmente más muerte de células madres entre mujeres de más edad que entre las jóvenes y por lo tanto, el riesgo de leucemia radiogénica disminuye con la edad al momento de la exposición (39); es por esto que se maneja la hipótesis de que la leucemogenicidad de la radioterapia está limitada a determinadas áreas anatómicas del cuerpo (mamas, cervix) (40).

Según una cuantificación del riesgo de leucemia inducida por radiación por medio de un estudio en mujeres con cáncer invasivo del cervix tratadas con radiación, el riesgo se eleva hasta cuando la dosis de exposición sobre la médula ósea total está cerca de los 400 rads en promedio, mientras que la frecuencia de leucemia se reduce progresivamente al incrementarse la dosis, ésto se observa en la relación de dosis-respuesta, la cual tiene la forma de una función lineal-exponencial (Fig. 3-1) (39).

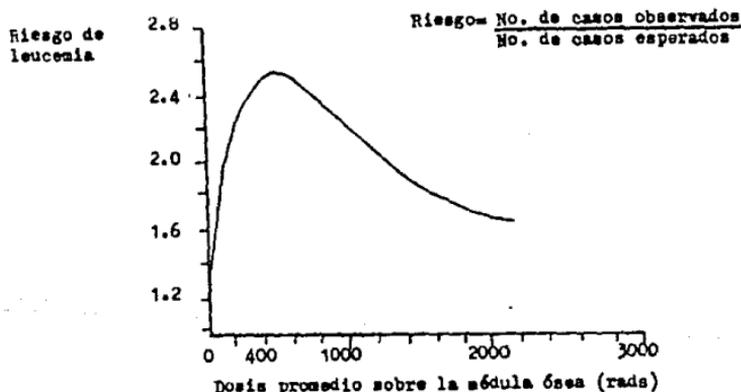


Fig. 3-1.- Riesgo de LMC + leucemias agudas para pacientes con cáncer cervical en función de la dosis de radiación sobre la médula ósea (39).

Este cambio en el riesgo de leucemia es debido a que a bajas dosis hay lesiones de transformación maligna sobre los células madres de la médula de la pelvis, mientras que a altas dosis de radiación se incrementa la frecuencia de muerte (destrucción) o inactivación celular (incapacidad para dividirse), de éste modo, la muerte celular puede predominar sobre la transformación hacia células malignas, lo cual reduce el riesgo de leucemia. La pelvis junto con el sacro constituyen el 27% de la médula ósea activa total (39).

Por otra parte, se ha detectado un elevado riesgo de LMC posterior a la radioterapia contra cáncer mamario (40). Contrariamente, algunos estudios más recientes, reportan que no hay un riesgo de ningún tipo de leucemia asociado a este tratamiento (107,41). La interpretación a este hallazgo según sus investigadoras, es que una radioterapia de alta dosis como la recibida por las pacientes con cáncer mamario (dosis media sobre la médula ósea total = 530 rads), a volúmenes limitados de médula ósea (clavícula, costillas, esternón, omóplato y parte superior de la espina torácica), tienen un efecto leucemógeno mucho menor comparado con exposiciones homogéneas aplicadas a todo el cuerpo, como en el caso de los sobrevivientes de la bomba atómica, ya que sólo un pequeño porcentaje de médula está localizado en el tórax y costillas (la espina torácica contiene el 16% de la médula ósea total, costillas y esternón 19%) y estaría directamente dentro de los rayos de la radiación. Por lo tanto poco o ningún incremento en la ocurrencia de leucemia sería esperado.

Además, según los autores, sus resultados son congruentes con la hipótesis de que dosis altas y concentradas de radiación dadas a pequeños volúmenes de médula ósea, tales como los aplicados en la terapia del cáncer, incrementan la frecuencia de muerte celular, lo cual reduce el número de células disponibles para transformación maligna (41, 39).

Se trata entonces de dos procesos en competencia: la inducción de cáncer y la destrucción celular; es por esto que algunos investigadores afirman que la radiación parece ser un limitado

leucemógeno, y que además puesto que el propósito de la radioterapia es matar células cancerosas, es posible que la radiación mate las células premalignas de leucemia que han sido transformadas por otras causas, y así, dosis altas de radiación pueden proteger contra una leucemia inducida por otras causas (39).

También se han reportado casos de pacientes que han desarrollado una típica LGC cromosoma Filadelfia-positivo, después de 4 a 8 años de haber estado bajo radioterapia contra la enfermedad de Hodgkin. La enfermedad de Hodgkin es un cáncer de tejido linfático. Sin embargo, se han publicado casos en los que la enfermedad de Hodgkin ocurre simultáneamente con o después de una LGC, por lo tanto, no es seguro que el desarrollo de los casos reportados estén directamente relacionados o la terapia previa con radiación para la enfermedad de Hodgkin. Es por esto que algunos investigadores piensan que tal vez la ocurrencia de las dos enfermedades sea una coincidencia (42).

### 3.1.1.2 EXPOSICION A BAJAS DOSIS DE RADIACION IONIZANTE

Mientras que ya está demostrada una asociación causal entre leucemia y la exposición a grandes dosis de radiación, el riesgo de leucemia por exposiciones a bajas dosis no está claramente establecida, puesto que todavía se publican reportes contradictorios al respecto (55). No obstante, la posibilidad de un efecto no puede ser excluida, ya que la mayoría de los expertos están de acuerdo en que no se puede dar por hecho que aún pequeñas cantidades de radiación sean enteramente libres de consecuencias adversas (43,44).

Bajas dosis de radiación se refieren a las dosis anuales recibidas por el cuerpo  $\leq$  a 5 rem\* o a dosis acumuladas  $\leq$  a 50 rem. Una dosis de 5 rem/año es el máximo permisible para una exposición ocupacional a radiación ionizante (46).

\* Rem.- (roentgen equivalent man = roentgenio equivalente para el hombre) es la cantidad de radiación ionizante de cualquier tipo, que cuando es absorbida por el hombre, produce el mismo efecto biológico que un roentgen (o un rad) de rayos X o gamma.

## RADIOGRAFIA DIAGNOSTICA

Casi la mitad de la exposición a la radiación ionizante proviene de fuentes naturales, principalmente de radiación cósmica y terrestre (por la presencia de elementos radiactivos en la naturaleza) y la otra mitad por fuentes hechas por el hombre: producción y ensayos de armas nucleares, la minería de uranio, emisiones de rutina de las plantas nucleares y el uso de los rayos X en la medicina, que incluye en gran parte, a la radiología diagnóstica que contribuye con casi el 40% del total (43,44,45). Esta última es una radiación ionizante de bajo nivel, es decir, de unos pocos rads (43). La dosis promedio de radiación natural que recibe la médula ósea es de 0.08 a 0.1 rem/año, pero existen mecanismos de reparación de daño por pequeñas dosis recibidas durante muchos años (43, 46,59).

Durante 1964 a 1970 el porcentaje de exámenes con rayos X aumentó y la dosis media anual sobre la médula ósea en adultos norteamericanos se incrementó un 24%, de 83 a 103 mrad (44). Se calcula actualmente que la dosis anual media que recibe la médula ósea proveniente de radiografías diagnósticas es de 0.1 rad (45,46).

Los exámenes con radiación diagnóstica pueden ser con rayos X o con radioisótopos (44). Los tipos de placas que con mayor frecuencia se realizan son los de tórax, columna vertebral y pelvis, y exámenes con material de contraste (bario) del tracto gastrointestinal (GI) (45).

La exposición de la población norteamericana a los diferentes procedimientos de rayos X sobre el tronco (casi el 90% de la médula ósea de los adultos se localiza en los huesos del tronco) es compatible con la distribución de LMC en la población. Al igual que el porcentaje de LMC, la cantidad en el uso de la mayoría de los procedimientos radiográficos se incrementa con la edad. Además estos porcentajes son mayores en hombres que en mujeres (44). La figura 3-2 indica la distribución de la incidencia de LMC inducida por radiación diagnóstica. Las edades en las cuales hay una mayor dosis anual sobre la médula ósea concuerdan con las edades de mayor incidencia de LMC (45).

Los individuos que han desarrollado LMC han recibido más exámenes radiográficos de la espina dorsal y tracto GI que quienes no han desarrollado la enfermedad. Preston et al, encontró que existe un efecto de dosis-respuesta entre LMC y la exposición a rayos X usados para diagnóstico durante los 3 a 20 años anteriores al diagnóstico de la enfermedad, al aumentar la dosis acumulada sobre la médula ósea activa, se incrementa la proporción de casos de LMC, así, el riesgo de LMC se eleva entre aquellas personas cuya médula ósea está expuesta a una dosis acumulada de 2000 mrad/s o más. Por lo tanto, la exposición frecuente a exámenes radiográficos de espina dorsal o tracto GI puede acarrear un incremento significativo en el riesgo de LMC, es decir, cuando el paciente recibe varias repeticiones del mismo procedimiento en un periodo de varios meses o años (44).

Ya anteriormente, estudios realizados en las décadas de los sesentas y los setentas, enfocados a la radiografía diagnóstica como un factor de riesgo de leucemia, tuvieron resultados positivos para LMC (44).

La radiografía diagnóstica tiene sólo una pequeña influencia en la ocurrencia de leucemia, se calcula que cerca del 1% de todos

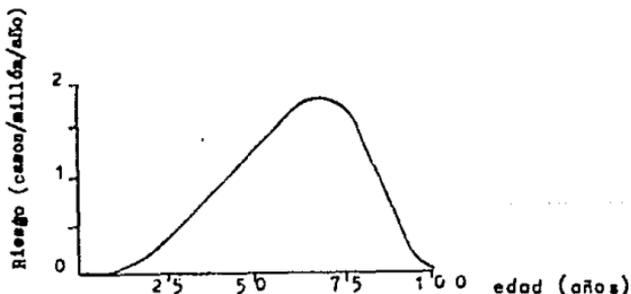


Fig. 3-2.- Riesgo de leucemia inducida por radiación diagnóstica (LMC y leucemia mielocítica aguda), de acuerdo a la edad (45).

los casos de leucemia son causados por la exposición, en el transcurso de la vida, a este tipo de exposición a radiación (43,44,45).

Cuando otro tipo de exámen radiográfico se realizó durante los años treinta a los cincuenta utilizando agentes radiactivos tales como el Thorotrast, se observó un aumento en la incidencia de LMC (3). En 1986 se reportó el caso de una paciente que en 1954 se le inyectó Thorotrast para realizarle una arteriografía cerebral, pero 27 años después desarrolló una leucemia neutrofilica crónica (LNC). La LNC es una variante de la LMC cromosoma Ph' (-). En este reporte se afirma que la inyección de Thorotrast fue probablemente la responsable de la aparición de la leucemia (47).

El Thorotrast es una solución de dióxido de torio que fue muy utilizada en el pasado como medio de contraste radiográfico para arteriografía y hepatolienografía. Su toxicidad fue completamente reconocida en los sesentas. El dióxido de torio emite un 89% de su energía como radiación alfa y un 11% de radiación beta y gamma, y tiene una vida media de más de 400 años. El Thorotrast inyectado por vía intravenosa es difícilmente eliminado del cuerpo y es depositado principalmente en el bazo, hígado y en menor grado en la médula ósea y nódulos linfáticos ya que es fagocitado por los macrófagos. Debido a que su vida media excede el tiempo de vida humano, provee una fuente constante de irradiación alfa en los órganos donde se acumula (47,48,49).

Lo anterior indica que la LMC es un efecto tardío de la administración de Thorotrast (49). Este compuesto puede afectar a nivel de células madres hematopoyéticas, pues daña el ADN de las células madres multipotenciales comunes a las líneas granulocítica, eritroide y megacariocítica. Se ha encontrado que dichas células presentan rearrreglos cromosómicos estructurales, como por ejemplo, cromosomas en anillo, cromosomas dicéntricos, etc. (48,49).

## EXPOSICION OCUPACIONAL Y ACCIDENTAL A RADIACION IONIZANTE

Antes de describir las condiciones de este tipo de exposición, es necesario señalar algunas características de las propiedades físicas y biológicas de al menos uno de los radioisótopos más importantes que se manejan en la industria nuclear para comprender cómo es que las células de la médula ósea tienen contacto con la radiación emitida por estos elementos radiactivos (56).

Por ejemplo, en el caso de los radioisótopos de emisión alfa, el plutonio-239 tiene una vida media radiactiva de 24,390 años y una vida media biológica de 100 años cuando se deposita en el hueso humano; las partículas alfa emitidas por el plutonio poseen alta energía pero recorren distancias cortas (aproximadamente 50  $\mu$ m en los tejidos). Una vez que el plutonio se deposita en los órganos internos, los tejidos de éstos pueden estar sujetos a partículas alfa de alta energía. Ya que la piel sirve de barrera, la inhalación y las heridas o lesiones son las principales vías de exposición (56,58).

El plutonio se concentra principalmente en los nódulos linfáticos traqueobronquiales seguidos en orden decreciente por los pulmones, hígado y hueso, donde permanece por largos periodos de tiempo. Sólo las células que se encuentran adyacentes a los depósitos de plutonio son irradiados por partículas alfa. Los radioisótopos se depositan primero en la superficie del hueso y luego se reabsorben a la médula (50), pero no todos los radioisótopos se distribuyen igual, por ejemplo, el radio (también emite radiación alfa) se distribuye más uniformemente por todo el hueso, mientras que el plutonio es inicialmente depositado en las superficies del periostio y endostio del hueso. El plutonio se redistribuye gradualmente a todo el volumen del hueso luego de varios años. El Radio-226 es rápidamente absorbido por el tracto gastrointestinal, mientras que el plutonio es escasamente absorbido (56).

Otra importante diferencia entre el plutonio y el radio es que son más frecuentes las exposiciones por inhalación de partículas de plutonio. La absorción interna y la distribución del pluto-

no depende del tamaño de la partícula. Las partículas insolubles de plutonio se depositan en los pulmones y nódulos linfáticos traqueobronquiales y su redistribución desde estos lugares hacia el hígado y el hueso tarda muchos meses. Las sales de radio son más solubles que las de plutonio por lo que su exposición es más frecuente por ingestión (56).

Los efectos tardíos de los radioisótopos de emisión alfa, como el plutonio y el radio, sobre el sistema hematopoyético tanto en el hombre como en los animales es raramente visto, tal es el caso de la leucemia. La escasez de esta enfermedad en los humanos expuestos a radioisótopos de emisión alfa depende de las distancias promedio entre las células leucemógenas precursoras en la médula y la localización del elemento radiactivo en el hueso. Si estas distancias son muy grandes, la célula precursora no será afectada. Esto se explica al suponer que las células leucemógenas precursoras se encuentran en una región de la médula generalmente lejos del rango de partículas alfa emitidas desde el hueso (50,51).

Por otro lado, la explicación que se da a la asociación encontrada entre una elevada incidencia de leucemia y la ingestión de agua contaminada con radio es que mientras que la dosis sobre la cavidad central de la médula sería considerablemente menor, la mayoría de las células madres mieloides en la médula ósea están localizadas en la proximidad de la superficie interna del hueso por lo que pueden estar recibiendo una dosis considerablemente mayor de la radiación que deriva de los radioisótopos (62).

Se ha reportado que grupos ocupacional y accidentalmente expuestos a bajas dosis de radiación ionizante experimentan un incremento de LMC.

Tal es el caso de los participantes ingleses de las pruebas atmosféricas con armas nucleares realizadas en Australia y en el Océano Pacífico de 1952 a 1967, entre quienes la mortalidad por LMC excedió a la esperada en el resto de la población inglesa. Estos individuos estuvieron expuestos al material radiactivo (rayos gamma) que se dispersó al medio ambiente como resultado de dichas

pruebas. Los investigadores piensan que debido a que la leucemia es el tipo de cáncer que más se incrementa en las poblaciones que han estado expuestas a altas dosis de radiación, el incremento de LMC encontrado entre los participantes no puede ser debido a la casualidad, ya que se sabe que este tipo de leucemia es producido característicamente por radiación ionizante (52).

Desde 1945 hasta 1976 los Estados Unidos hicieron explotar aparatos nucleares con la participación de miles de personas entre las cuales se ha notado que hay una incrementada incidencia de leucemia con periodos de latencia hasta de 30 años. En 1989 se publicó el caso de un individuo del personal militar que estuvo expuesto en 1953 a la precipitación radiactiva (radiación gamma) proveniente de las detonaciones nucleares (bombas de hidrógeno) en el Océano Pacífico; 29 años después de la exposición esta persona desarrolló LMC Ph<sup>+</sup> (+). Este paciente estuvo expuesto a 470 mrem de radiación. La dosis precisa, necesaria para la iniciación de la LMC no está determinada. No se sabe si el riesgo para desarrollar enfermedades malignas hematopoyéticas después de una exposición a radiación ionizante es lineal desde dosis de muy bajo nivel hasta dosis de alto nivel, o si se debe alcanzar un cierto punto de partida antes del desarrollo de las enfermedades (53).

Un estudio realizado entre los empleados de un laboratorio de búsqueda de energía nuclear en Tennessee, encontró un ligero incremento en la mortalidad por leucemia. Estos trabajadores estuvieron expuestos a bajas dosis de radiación durante el manejo de reactores nucleares de uranio y plutonio y la producción de radioisótopos, mediante la radiación penetrante, principalmente de rayos gamma (exposición externa) y la ingestión o inhalación de los radioisótopos (exposición interna). La dosis media acumulada fue de 0.16 rem. Por ejemplo, un individuo que desarrolló LMC tuvo una dosis de radiación acumulada de las más bajas, de 0.145 rem (54).

Las dosis de radiación a la que están expuestos los trabajadores de un astillero naval nuclear en New Hampshire E.U., también es muy baja (13 mrem), debido al manejo del cobalto-60 que se uti-

lizo en los reactores nucleares. Sin embargo, se ha encontrado que sólo quienes han acumulado en su vida dosis de radiación de al menos 1 rem habiendo trabajado en el el astillero, tienen mayor riesgo de padecer leucemia mielocítica (55). También se ha observado un exceso de leucemia mielocítica en los trabajadores de instalaciones abastecedoras de armas nucleares que están expuestos a plutonio y a radiación externa (56). Por el contrario, otros estudios de grupos ocupacionalmente expuestos a pequeñas cantidades de radiación ionizante, no han encontrado un exceso de leucemia, como el realizado entre empleados de una planta de fabricación de material nuclear (57).

Se ha sugerido un exceso de leucemia en zonas adyacentes a sitios donde se realizan pruebas nucleares por la exposición de la población a la precipitación radiactiva en el medio ambiente proveniente de dichas explosiones nucleares (58).

La radiactividad liberada por las bombas nucleares está constituida por isótopos radiactivos (uranio, plutonio, etc.) que emiten radiación alfa, beta, gamma y por neutrones. Mucho de esta actividad es debida a radiación alfa, que es una radiación de alta energía, así como la radiación por neutrones, además se produce más daño con dosis prolongadas y bajas de tal radiación ya que se inducen nueve veces más transformaciones malignas por rad a bajas dosis que a altas dosis. La radiación alfa emitida por las partículas de la precipitación radiactiva es 20 veces más dañina para los tejidos que la radiación beta o gamma (60).

La exposición a la precipitación radiactiva se mide calculando la concentración de estroncio-90 en leche de vaca, hueso humano y alimentos. Las concentraciones de Sr-90 en leche y alimentos resulta de la precipitación radiactiva depositada sobre las hojas de las plantas y de la proveniente del suelo por precipitaciones anteriores. Dado que la mayor parte de la exposición en las personas a isótopos radiactivos de larga vida, como el Sr-90 y el cesio-137, requiere que recorran la cadena alimenticia y sean depositados en los tejidos, donde se desintegran lentamente, significa que la do-

is se va dando principalmente en un periodo de años más bien que inmediatamente después de las pruebas nucleares (59).

La exposición a este tipo de radiación se considera tanto interna como externa. La primera es por la ingestión de radioisótopos como Cs-137 y Sr-90 en los alimentos y agua o por la inhalación de los mismos, que después son almacenados en el cuerpo; la externa es la radiación penetrante liberada por radioisótopos de vida medio corto y partículas radiactivas diseminadas en el aire y el suelo (56,58,59).

Un análisis sobre la correlación entre los años en que se han llevado a cabo pruebas nucleares en el mundo y los incrementos de leucemia en E.U. demostró que existe una relación causal entre la LMC y las leucemias agudas con la precipitación radiactiva nuclear derivada de estas pruebas. Para este estudio se midió la precipitación radiactiva recibida en la Unión Americana, la cual depende de la caída de partículas radiactivas con la lluvia y de su remoción con el viento (59).

La mayoría de las explosiones atmosféricas de bombas nucleares ocurrieron entre 1945 y 1963. Las bombas de Alamogordo, Hiroshima y Nagasaki en 1945, las pruebas en el Océano Pacífico en 1946, las detonaciones nucleares en el Sitio de Prueba de Nevada desde 1951 a 1963, pruebas a gran escala en la URSS de 1961 a 1963 en el norte de Asia y además otras pruebas nucleares a pequeña escala en Inglaterra, Francia, China e India; todas ellas contribuyeron depositando algo de precipitación radiactiva sobre los diferentes países del Globo terráqueo, la cual llega después de días o semanas por medio de la circulación de los vientos (46,59).

Las leucemias que están más relacionadas con la radiación son la LMC y las leucemias agudas, los cuales fueron los únicos tipos incrementados en los E.U. entre jóvenes de 5 a 19 años de edad de 1954 a 1973. Este hecho da mayor evidencia de una etiología por radiación, pues no se conoce ningún otro leucemógeno que incremente sólo esos tipos de leucemia. La LMC y las leucemias agudas presentaron una mayor incidencia a los 5.5 años después de los valores

máximos de precipitación radiactiva registrados en 1951, 1957 y 1962, luego el porcentaje de leucemias cae repentinamente 8 a 14 años después de la prohibición de pruebas en 1963 (59).

El uso de la radiación ionizante para diagnóstico se acrecentó de 1930 a 1970 pero después descendió, este cambio pudo haber sido en parte responsable del incremento de leucemia detectado de 1950 a 1969 en la Unión Americana y la subsecuente disminución, pero la influencia de la precipitación radiactiva es consistente con los aumentos y el posterior descenso en la ocurrencia de la enfermedad. Además, las zonas en los E.U. donde se detectó una mayor concentración de Sr-90 en hueso humano y alimentos, presentó un mayor número de muertes por leucemia (59).

Otro tipo de exposición casual a bajas dosis de radiación ionizante se da por la ingestión de agua contaminada con elementos radiactivos (61,62). Un estudio realizado en Florida E.U., da por hecho que el exceso en la incidencia de leucemia al suroeste del estado, es causado por la ingestión de agua de pozos privados contaminada con radio. Pero en el caso particular de la LMC, el incremento no es tan elevado como el de otros tipos de leucemia (61).

En Florida se encuentran grandes depósitos naturales de fosfato. Este mineral contiene substanciosas cantidades de uranio-238 y de sus productos hijos radio-226 y radón-222, los cuales son de particular interés puesto que se concentran en los desechos (arcilla y restos minerales) producidos durante la producción de ácido fosfórico y posteriormente, estos radioisótopos se solubilizan en el agua contaminándola (61). El agua contaminada que excede los niveles permisibles de Radio-226 y Radio-228 se encuentra cercana a los depósitos de fosfato. La dosis anual sobre el hueso por ingerir esta agua sería de 0.3 a 1.5 rema (62).

La relación de dosis-respuesta del incremento en la incidencia de LMC con respecto al aumento en la cantidad de radio en el agua no es muy marcado (61).

Otros autores en cambio, al no haber encontrado un elevado

porcentaje de leucemia en la misma zona de Florida, rechazan la idea de un exceso de leucemia debido a la ingestión de radio en el agua que se bebe en esos lugares ya que se trata de dosis muy bajas de radiación (63,64).

### 3.1.2 RADIACIONES NO IONIZANTES

Los efectos carcinógenos, leucemógenos y genéticos de la radiación ionizante son ya conocidos, en tanto que los efectos de los campos electromagnéticos (CEM) de baja frecuencia sobre la salud no han sido bien establecidos (65). Aún no se ha asegurado que la radiación no ionizante sea un carcinógeno humano, es por eso que en los últimos 10 años se ha incrementado el interés acerca de que si la exposición a la frecuencia extremadamente baja (FEB) de los CEM no ionizantes emitidos por instalaciones y equipo eléctrico representa un riesgo para el desarrollo de leucemia (70).

La radiación electromagnética puede ser natural o producido por el hombre. Incluye desde radiaciones ionizantes, que son ondas de alta frecuencia (longitud de onda corta), tales como los rayos X, rayos gamma, hasta radiaciones no ionizantes de ondas de baja frecuencia (longitud de onda larga), tales como UV, luz visible, infrarrojo, microondas, emisiones de TV, ondas de radio y los CEM generados por corriente eléctrica alterna, los cuales tienen una frecuencia extremadamente baja (65,70). Los campos de FEB tienen mucho menor energía electromagnética, longitudes de onda más larga (miles de Km) y frecuencias de 30 a 300 Hz (65). (Tabla 3-1).

Tabla 3-1.- Espectro electromagnético, valores de energía, frecuencia y longitud de onda (70).

Fuente de radiación	Energía (electrón-vólts)	Frecuencia (Hz)	Longitud de onda
Rayos X y gamma	10	$3 \times 10^{15}$	$10^{-5}$ cm
Luz visible	2	$5 \times 10^{14}$	$6 \times 10^{-5}$ cm
Microondas, TV	$10^{-4}$	$3 \times 10^{10}$	1 cm
Emisiones de radio	$10^{-7}$	$3 \times 10^7$	10 m
Fuerza eléctrica	$10^{-13}$	50	$6 \times 10^3$ km
		60	$5 \times 10^3$ km

Anteriormente, los únicos efectos conocidos de los campos electromagnéticos no ionizantes de baja energía (CEMNI) eran los efectos térmicos y el shock eléctrico (68). Ahora se sabe que todas las formas de radiación electromagnética no ionizante, excepto los rayos infrarrojos, penetran el cuerpo (66) y que son capaces de alterar la estructura molecular y jugar un papel vital en los diversos procesos fisiológicos. Estas alteraciones pueden ser amplificadas por procesos bioquímicos para resultar en efectos biológicos observables que dependen del tipo de radiación, la cantidad de energía depositada por volumen de tejido, el modo en que ésta se distribuye a los tejidos y la predisposición o susceptibilidad del individuo. Los CEMNI pueden alterar el metabolismo de todos los sistemas del organismo, incluso el hematológico, inmunológico y reproductivo. Estos efectos parecen ser independientes del tipo de CEMNI. Tanto la radiofrecuencia como las microondas producen desórdenes bioquímicos, hematológicos y genéticos (68).

Los CEM de frecuencia extremadamente baja, emitidos por instalaciones eléctricas y equipo para generar y transmitir electricidad, que inducen densidades de alta corriente en los tejidos y fluido extracelular, pueden alterar el desarrollo, funcionamiento y fisiología de organismos superiores(65).

Actualmente el medio ambiente está saturado de diversas fuentes de radiación electromagnética no ionizante hechas por el hombre, con frecuencias y magnitudes nunca antes presentes. Dichas fuentes provienen del uso de las microondas, radar, TV y radio, así como de la industria de la fuerza eléctrica que genera campos de FEB. La exposición a éstos campos ocurre para quienes viven cerca de instalaciones de transmisión de alto voltaje (subestaciones eléctricas, líneas eléctricas) y para quienes trabajan con equipo para generar y transmitir electricidad, ya que los CEM fácilmente penetran tanto las paredes de los edificios, construcciones, etc., como el cuerpo humano (65,68,70).

Hay quienes aseguran que este nuevo ambiente electromagnético en la tierra puede constituir un riesgo de salud, y también que ya que la radiación ionizante es un leucemógeno humano reconocido, es

biológicamente aceptable que los efectos leucemógenos se extiendan a las CEM de baja energía (68), pudiendo suceder que a medida que la longitud de onda de la radiación electromagnética aumenta y la frecuencia disminuya, el efecto carcinógeno sea menor (65). El potencial mutagénico de los CEM visto en experimentos, así como la leucemia mielóide inducida por radiación con microondas en ratones, sugieren que los CEM pueden ser leucemógenos para el hombre al actuar como un cofactor en la iniciación o promoción de la leucemia (68).

Los resultados de los estudios sobre la asociación entre la exposición a los CEM y un aumento en la incidencia de leucemia son contradictorios. Varios estudios han sugerido que las exposiciones ocupacionales a los CEM de FEB pueden estar asociados con un mayor riesgo de leucemia (67,68,69,71,74). Otros por el contrario no han mostrado una evidencia de un elevado riesgo de leucemia entre ocupaciones dentro del campo de la electricidad (67,68,73,75,82).

Hay reportes en conflicto respecto a la relación entre la exposición a CEM generados desde los cables eléctricos públicos de alta tensión y la mortalidad por leucemia (67,68,70). Las exposiciones ocupacionales a los CEM son mucho mayores que aquellas recibidas por el alambrado público (67).

Entre las ocupaciones que se considera tienen exposiciones a CEM se encuentran: los técnicos en electricidad y en electrónica, operadores de radio y telégrafo, reparadores de radio y TV, instaladores y reparadores de líneas eléctricas y de teléfono, operadores de estaciones de poder, soldadores, trabajadores de aluminio, proyeccionistas de cine y electricistas.

Los operadores de estaciones de poder (instalaciones de alto voltaje) trabajan en plantas hidroeléctricas, además están expuestos a ozono. Los trabajadores del aluminio están expuestos a fuertes campos magnéticos creados por el elevado amperaje de corriente directa usado en el proceso de reducción del aluminio. También están expuestos a los compuestos orgánicos (gases) policíclicos generados cuando son quemados los electrodos de carbono. Los proyeccionistas de cine trabajan cerca de transformadores, además tienen exposiciones a electrodos de carbón fundente y compuestos orgánicos

policíclicos. Los electricistas tienen grandes exposiciones a campos eléctricos y pueden estar frecuentemente expuestos a humos de metal (níquel, cromo, fierro, plomo), solventes (benceno), bifenilos clorados, epoxi-resinas y naftalenos clorados. En el resto de las ocupaciones los trabajadores están expuestos a CEM asociados con la corriente alterna que fluye en el alambrado y líneas de poder (67).

Algunos estudios sobre exposición ocupacional a CEM de FEB entre trabajadores dentro del campo de la electricidad reportan un mayor riesgo de leucemia, pero no aclaran si dicho incremento es específico de cierto tipo de empleos (69,70,84). Un análisis de mortalidad realizado en Washington que abarcó el periodo de 1950 a 1982, muestra que entre los trabajadores expuestos a CEM hay una elevada mortalidad por LMC, pero no indica para qué ocupación específica se da ese incremento (67).

En 1983 se encontró un incremento en el riesgo de LMC entre individuos con ocupaciones dentro de las telecomunicaciones y la electricidad, específicamente entre operadores de radio y telégrafo (68).

También se ha visto un incremento en la mortalidad por LMC entre un grupo de radioaficionados (operadores de radio) en Washington y California. Los radioaficionados están expuestos durante su pasatiempo a CEM al igual que a choque eléctrico, humos de soldadura y agentes desengrasantes. Un 35% de los individuos estudiados tenían además empleos con exposición a CEM relacionados con la electricidad (71). Al analizar, posteriormente una población más grande de radioaficionados en los mismos estados americanos, no se encontró un exceso de muertes por LMC, pero sí por LMA (72).

Otros investigadores afirman que la hipótesis de que los CEM son carcinógenos permanece puramente teórica, además de que no se puede asumir que la participación en las actividades de radioaficionados incrementó el riesgo de leucemia, ya que estas personas dedican sólo 6 horas por semana a su pasatiempo, utilizando ondas que dan un bajo promedio de fuerza radiada (73).

Un análisis reciente muestra una notable frecuencia de soldadores entre pacientes con LMC, lo cual indica una fuerte asociación entre un empleo de soldador y el subsecuente desarrollo de esta enfermedad; además señala que el intervalo entre el primer año de exposición ocupacional a la soldadura y el diagnóstico de LMC va de 2 a 44 años. Sin embargo, este estudio no aclara qué agentes son los responsables de la enfermedad (974).

La soldadura es una ocupación que expone al trabajador a varios agentes leucemógenos, incluyendo solventes y rayos X (usados para revisar las soldaduras). También lo expone a CEM ya que en la soldadura se usa corriente eléctrica para fundir y unir superficies de metal. Los soldadores trabajan cerca de transformadores, éstos junto con los cables que llevan la corriente, producen densidades de flujo magnético a distancias de 0.2 a 1 metros las cuales están entre los más altos niveles de exposición ocupacional a CEM. Los soldadores frecuentemente trabajan cerca de otros soldadores y de su equipo, por lo que también tienen una gran exposición acumulada a CEM (75).

Estas personas además están expuestas a humos de soldadura, tetracloruro de carbono, pinturas, epóxidos, polvo de metal, polvo de fibra de vidrio, asbestos, gases de escapes, ozono y óxidos de nitrógeno (67,74). La soldadura produce altas concentraciones de polvo de metal, principalmente óxidos de fierro, aluminio, níquel y cromo. Las concentraciones respirables van de 2 a  $10\text{mg}/\text{m}^3$  de material particulado. Varios componentes del polvo metálico se ha mostrado que son mutágenicos y algunos de ellos son carcinógenos humanos del tracto respiratorio, como el cromo VI y el níquel (75). Otros elementos causan cáncer en animales como el berilio, fierro, cobalto, zinc, plomo, arsénico y platino. Por otro lado, se ha demostrado que la fibra de vidrio es carcinógena en roedores, pero no hay pruebas de que cause cáncer humano. Los asbestos por su parte actúan como agentes promotores en el desarrollo de una neoplasia (10).

Stern et al, encontró un elevado riesgo de leucemia mielocítica entre los soldadores de un astillero naval en New Hampshire

E.U., pero no indicó cuál de los agentes a los que están expuestos sería el causante de esta asociación (55). En cambio, según una combinación de estudios epidemiológicos de la primera mitad de la década de los ochentas, revela que no hay un aumento en la incidencia de leucemia entre soldadores, y que la gran exposición de los soldadores a radiación electromagnética de FEB no incrementa la incidencia de leucemia (75). En otro análisis de mortalidad entre trabajadores expuestos a CEM, la única excepción en cuanto a un mayor porcentaje de muertes por leucemia fue entre un grupo de soldadores (67).

Mientras tanto, los hallazgos de un incremento en la incidencia de LMC entre individuos con exposición ocupacional a CEM de FEB apoyan la hipótesis de que los CEM pueden ser leucemógenos (67,68, 71,74). No se ha identificado qué característica de los CEM de FEB sea la que influya en los posibles efectos leucemógenos de los CEM, ya sea la frecuencia, intensidad, duración, dirección del campo o alguna combinación de estas magnitudes (70,75). Sin embargo, no es posible determinar de los datos disponibles hasta ahora, si el incremento en leucemia entre los trabajadores eléctricos es debido exclusivamente a la radiación no ionizante de los campos electromagnéticos, puesto que estos individuos también están expuestos a sustancias químicas como solventes, humos de metal y sustancias usadas en los componentes eléctricos o en el ensamblaje, tales como los bifenilos policlorados. En años pasados algunos compuestos químicos tóxicos estuvieron comúnmente presentes en equipos eléctricos y electrónicos (69,73).

Aparte, los estudios reportados hasta la fecha no indican las dosis de radiación no ionizante a la que están sometidos estos trabajadores, ni tampoco qué compuestos químicos específicos utilizan o se generan durante su actividad, ni en qué cantidad. En su mayoría sólo mencionan la incidencia de la enfermedad para cada tipo de ocupación.

### 3.2 AGENTES QUIMICOS

Resulto difícil identificar los agentes químicos leucemógenos, puesto que en nuestra sociedad se han introducido muchísimas sustancias químicas sintetizadas por el hombre, que además se encuentran mezcladas con otros compuestos y el contacto con ellos es muy común. Sin embargo, se tiene en cuenta que cualquier agente químico mielotóxico podría considerarse potencialmente leucemógeno (2, 11).

El único leucemógeno químico generalmente admitido es el benceno (77, 24). También hay evidencia de que algunos agentes quimioterapéuticos contra otros tipos de cáncer, en particular los alquilantes, pueden ser responsables del aumento en la incidencia de leucemia (13, 6). Otros agentes que se han involucrado con el desarrollo de la LMC son los compuestos ambientales u ocupacionales, como las sustancias químicas para la industria, los plaguicidas, tintes de pelo, el óxido de etileno, otros solventes; así como también el humo del cigarrillo y algunos medicamentos. A continuación se explica lo que se conoce hasta ahora respecto a cada uno de estos agentes.

#### 3.2.1 BENCENO

El benceno es ahora generalmente considerado como un leucemógeno humano (78, 79). Los casos atribuidos son casi por completo por exposición profesional prolongada (crónica) y fuerte. La mayoría de los casos son leucemias agudas, principalmente del tipo mielocítica aguda y también se presentan casos de LMC (13). Datos de experimentos con animales sugieren que el benceno también puede causar LMC en roedores (77, 24).

El benceno se produce por procesos naturales en los pantanos y está presente en cantidades detectables en las fresas; también se produce industrialmente en enormes cantidades a partir del petróleo y del alquitrán de hulla para su uso como solvente o reactivo para síntesis en las industrias químicas, de plásticos, farmacéuticas, de pintura y del petróleo. Por ejemplo, en la indus-

tria del caucho, el benceno se utiliza para disolver al caucho natural, luego el benceno se recupera por evaporación (24,76,78).

La mayor evidencia de la leucemogenicidad del benceno se basa en los reportes de muchos casos de leucemia de hace varias décadas, entre los trabajadores de fábricas de calzado, donde el benceno es usado como solvente de pegamentos (24,79). El uso del benceno ha sido prohibido desde hace tiempo en la mayoría de los países (11), sin embargo, aún es utilizado en varias industrias en China, como las de pintura, síntesis de caucho, zapatos, cuero y las de síntesis de reactivos químicos orgánicos y de pegamentos (77). Los trabajadores de estas fábricas presentan una mayor mortalidad tanto por leucemia aguda como por LMC, que las personas no expuestas al benceno. Además se ha visto que algunos de estos casos de leucemia son precedidos por periodos de leucopenia o anemia aplásica que son ocasionados por un envenenamiento crónico con benceno; por lo tanto, una manera de evitar el desarrollo de una leucemia por benceno sería el prevenir un envenenamiento con dicho compuesto (77, 24).

El periodo de latencia para los trabajadores expuestos que desarrollan leucemia es desde 2 hasta 20 años, y la mortalidad se incrementa en un rango de edad de los 35 a los 45 años; además han tenido una mayor y más prolongada exposición al benceno (hasta ocho años) que quienes también están expuestos pero que no desarrollan la enfermedad (77,78).

Las concentraciones de benceno en los lugares de trabajo de los empleados chinos que presentaron leucemia varió de 10 a 1000 mg / m<sup>3</sup>, pero principalmente de 50 a 500 mg / m<sup>3</sup> (77). Actualmente la Organización Mundial de la Salud (OMS) establece un límite permitido de 10 ppm por jornada de trabajo. En los últimos años se realizan valoraciones cuantitativas entre la exposición ocupacional al benceno y muerte por leucemia para evaluar su relación de dosis-respuesta y poder demostrar el riesgo de leucemia a exposiciones de menor concentración, puesto que algunos investigadores proponen que se reduzca el nivel permi-

sible a 1ppm (78,79).

Un análisis de los niveles de exposición acumulada individual de trabajadores de industrias de caucho en Ohio E.U., muestra que hoy un incremento exponencial en el riesgo de leucemia al aumentar la exposición acumulada a benceno, lo cual indica que existe una relación de exposición-respuesta entre benceno y leucemia (78) (Fig. 3-3).



Fig. 3-3 Curva de dosis-respuesta entre casos de leucemia y exposición al benceno (78).

Por lo anterior se asegura que al disminuir el límite de exposición ocupacional permisible, se alcanzará una disminución exponencial en la muerte por leucemia (78).

Aunque todavía no se determinó en qué grado la exposición a bajas concentraciones de benceno incrementan el riesgo de leucemia (79), permanece la posibilidad de que la leucemia se puede desarrollar entre los individuos menos expuestos pues por ejemplo, el único caso de LMC reportado entre los trabajadores de la fábrica de caucho en Ohio E.U., tuvo una exposición acumulada de benceno de 0.1ppm, la más pequeña de todos los casos de leucemia analizados, por otro lado, se han dado casos de leucemia entre los trabajadores chinos sujetos a una concentración de benceno igual a  $10 \text{ mg/m}^3$  en el lugar de trabajo (77).

En relación a esto, unos investigadores encontraron un mayor número de intercambios de cromátidas hermanas en linfocitos peri-

féricos y en el nucleólo de eritrocitos de médula ósea de ratones expuestos a bajas concentraciones de benceno (10ppm/10hrs). Otros por el contrario, no han encontrado un incremento en los intercambios de cromátidas hermanas en la sangre de trabajadores expuestos a bajas concentraciones de benceno aunque sí han hallado significativos cambios en aberraciones cromosómicas (77).

### 3.2.2 EXPOSICION A OTROS SOLVENTES

También se ha observado una elevada mortalidad de leucemia mielocítica por exposición a una variedad de solventes orgánicos, además del benceno, xileno, tolueno, acetona, cloruro de metileno, tetracloroetano y metiletilcetona, como por ejemplo entre los trabajadores de un astillero naval en Estados Unidos que tuvieron los más fuertes exposiciones durante los cuarenta y al inicio de los años cincuenta cuando el benceno aún se usaba en el astillero (55).

Otro grupo de individuos que están expuestos a una gran variedad de solventes son los anatomistas. Según un estudio realizado entre los miembros de la Asociación Americana de Anatomistas en los Estados Unidos, entre las causas de muerte en estos profesionistas hay una elevada proporción de mortalidad por LMC; pero no se ha identificado a un agente etiológico específico asociado a este incremento, puesto que estas personas están expuestas, además de los solventes, a colorantes y preservativos usados para preparar especímenes biológicos. De los solventes más usados en el pasado (1930 a 1950) fueron el xileno principalmente, benceno, tolueno, hidrocarburos clorados, dioxano y tetraóxido de ósmio. El formaldehído es usado como preservativo y fijador de tejidos. La principal vía de exposición a este compuesto mutagénico es por el tracto respiratorio y se ha demostrado que causa cáncer nasal en ratones de laboratorio. Además muchos otros preservativos o conservadores contienen alcohol metílico y fenol (80).

### 3.2.3 PLAGUICIDAS

Los plaguicidas constituyen una clasificación general que incluye insecticidas, herbicidas, fungicidas y raticidas (25). Los plaguicidas han mejorado la condición humana por sus efectos en la prevención de pérdidas de cosechas y control de vectores de enfermedades, lo que los ha llevado a la expansión en su uso por todo el mundo, sobre todo durante las últimas décadas. Sin embargo, producen efectos tardíos en la salud (85) (Cuadro 3-1). Hay estudios que sugieren que los trabajadores agrícolas pueden estar en riesgo de leucemia; varios de ellos han reportado una elevada frecuencia de LMC entre granjeros en Nebraska (81), Missouri (82) y Carolina del Norte (en este último estado, particularmente entre agricultores negros) (83) en los Estados Unidos y también en Nueva Zelanda.(84). Pero, en algunos análisis no es claro si los plaguicidas u otros agentes pueden ser responsables del incremento de leucemia (85).

Los granjeros nacidos después de 1900 son quienes probablemente han utilizado en mayor cantidad compuestos químicos para la agricultura que aquellos nacidos anteriormente. Esto coincide con el hecho de que los agricultores nacidos después de 1900 presentan un riesgo elevado de LMC (81). Algunos estudios señalan que el riesgo de LMC entre los trabajadores agrícolas es mayor entre los individuos menores de 65 años de edad (81,84), aunque otros reportan que este riesgo es ligeramente mayor para los de 65 años o más. De cualquier manera, esto se explica por la introducción de grandes cantidades de productos químicos agrícolas durante los últimos 20 a 30 años (82), y además de que el efecto carcinógeno de los agentes químicos ocupacionales o ambientales está asociado con largos periodos de latencia, hasta de 30 años (86).

Otros estudios en cambio, no han encontrado grandes riesgos de leucemia entre granjeros, por lo que esta asociación permanece dudosa (83). Un estudio realizado en Carolina del Norte de 1976 a 1978 no halló evidencia de un aumento en la mortalidad por leucemia entre agricultores blancos, pero la proporción de este grupo

PLAGUICIDAS	INSECTICIDAS	ORGANOCLORADOS	Derivados clorados del etano	DDT metoxiclor
			Ciclodienes	Clordano, aldrin, dieldrin, heptoclor, endrin
			Otros hidrocarburos	Hexacloruro de benceno, lindano, toxofeno, mirex, clordoceno (kepone)
		ORGANO-FOSFORADOS		
		CARBAMATOS		
		METALES PESADOS		
	HERBICIDAS	COMPUESTOS CLOROFENOXI	Acido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D)	
			Acido 2,4,5-triclorofenoxiacético (2,4,5-T)	
		DINITRO-FENILES		
		COMPUESTOS DE BIPIRILO		
	OTROS HERBICIDAS	Carbamatos, ureas sustituidas, triazinas, derivados de anilina, derivados de dinitroanilina, derivados del ácido benzóico		
FUNGICIDAS				
RATICIDAS				

Cuadro J-1.- Clasificación de los plaguicidas (25).

de individuos analizada fue baja, además de que un alto porcentaje de ellos eran administradores o propietarios (83).

Las actividades de los granjeros en el campo incluyen la producción de maíz, tabaco, cacahuete, etc.; cría de ganado y aves, y el uso de plaguicidas, herbicidas y fertilizantes (81,83). También se ha informado sobre un exceso de muertes por leucemia entre los trabajadores de áreas de plantación de caña en Australia (86).

Existen 2 factores de riesgo dentro de las ocupaciones agrícolas que pudieron estar envueltos en el origen de la leucemia entre los agricultores:

- 1) El contacto con ganado infectado con virus oncogénicos que pueden exponer a las personas a tales virus, particularmente al virus de la leucemia bovina (BLV), un retrovirus tipo C que es transmitido por contacto directo o a través de leche no pasteurizada, pues tiene la habilidad de cruzar las barreras de las especies (81,84, 82), y de este modo pudiera ser infectado el hombre. Sin embargo, la evidencia serológica de una infección humana por el virus de la leucemia bovina en áreas donde el ganado está infectado es muy escasa (81,84).
- 2) Los agricultores pueden estar frecuentemente expuestos a sustancias químicas para la agricultura, tal como plaguicidas (insecticidas, fenoxi-herbicidas), clorofenoles, fertilizantes y también a solventes (estireno), aceites y combustibles (82,83,84).

Un inconveniente de muchos estudios epidemiológicos es que no mencionan a qué plaguicidas o sustancias químicas específicos están expuestos los agricultores, por lo que son necesarios más estudios para investigar cual de estos 2 factores es el que contribuye al exceso en el riesgo de leucemia entre estos individuos (82,84).

Por ahora se ha reportado, con respecto a las sustancias químicas que, por ejemplo, la industria de producción de caña de azúcar en Australia utiliza fenoxiherbicidas como el 2,4-D y el 2,4,5-T y se sabe que las dioxinas contaminantes de este último, como el TCDD (un hidrocarburo halogenado), son carcinógenos en

animales. Sin embargo, aún está en controversia la carcinogenicidad de los fenoxiherbicidas y de sus dioxinas contaminantes en el hombre (85,86), pero se sabe que el TCDD por ejemplo, es un agente promotor de cáncer.

La industria azucarera también es una gran consumidora de insecticidas. Tales compuestos se usan actualmente o fueron usados durante los últimos 40 años incluyendo: dieldrin, hexacloruro de benceno, heptaclor y DDT los cuales han sido implicados como carcinógenos. Muchos insecticidas clorados como amitrole, DDT, toxafeno, kepone y mirex son carcinógenos en animales de experimentación; no obstante, el papel carcinógeno de los hidrocarburos clorados en los humanos permanece dudoso. Ya desde el inicio de los sesentas se ha recomendado ir eliminando el uso de estos insecticidas; inicialmente, por el daño que pueden causar a otros organismos y su persistencia en el ambiente, y más recientemente por la sospecha de que pueden ser carcinógenos (85,86,87).

Los ciclodienos clorados clordano, heptaclor, dieldrin, endrin y aldrin son los insecticidas organoclorados que tienen el mayor potencial carcinógeno de todos los insecticidas. Esto se observa por la evidencia epidemiológica de elevados riesgos de leucemia y otros tipos de cáncer como el de pulmón, vejiga y piel en poblaciones expuestas a clordano y heptaclor. Además, clordano, heptaclor y su metabolito epóxido de heptacloro son cancerígenos en ratas y ratones, pues les inducen tumores hepáticos luego de una administración oral (88) (fig. 3-4).

El clordano y el heptaclor también son mielotóxicos, este efecto se ha demostrado exponiendo por inhalación a monos a clordano, induciéndose en ellos una significativa incidencia de leucopenia y trombocitopenia.

Recientemente se presentaron casos de leucemia y otras enfermedades de la sangre como anemia aplásica y púrpura trombocitopénica luego de una exposición, principalmente por inhalación y absorción por piel que por ingestión, a clordano y heptaclor, entre

individuos que aplican estos pesticidas en sus hogares para eliminar termitas. Antes de que se suspendiera la producción en 1987, millones de hogares en los Estados Unidos fueron tratados con clordano y heptaclor contra las termitas, a pesar de que su uso se suspendió en 1978, debido al conocimiento sobre la carcinogenicidad de estos insecticidas organoclorados (88).

De entre los padecimientos asociados por exposición a clordano y heptaclor se dió un caso de LMC en 1982; su exposición consistió en el uso excesivo de clordano y heptaclor durante cinco años como pesticida en casa. Es importante también que fórmulas comerciales de clordano contienen ingredientes cancerígenos y contaminantes, tales como óxido de propileno, hexaclorobutadieno y tetracloruro de carbono (88).

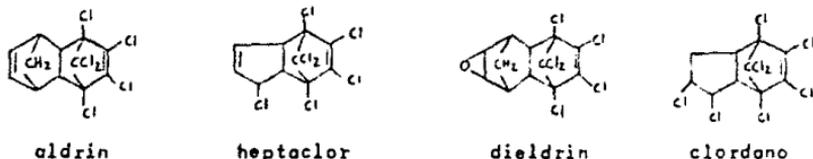


Fig. 3-4 Estructura química de algunos ciclodienos clorados

### 3.2.4 HUMO DE CIGARRO

La leucemia no ha sido considerada como una enfermedad relacionada con el consumo del tabaco. Sin embargo, estudios recientes sugieren que el fumar cigarros puede estar envuelto en la etiología de la leucemia, ya que reportan un incremento notable de leucemia entre fumadores y ex-fumadores, especialmente de LMC (89, 91, 92). Austin y Cole afirman que puesto que hay evidencia de que las distintas formas de leucemia tienen diferentes etiologías, es posible que el fumar cigarros esté relacionado a uno, o a varias, pero no a todos los formas de la enfermedad (89).

Pero no es posible concluir aún que el fumar cigarros sea un factor de riesgo de leucemia ya que no todos los estudios que han

evaluado esta relación son positivos. Kabat et al, encontraron que la proporción de los diferentes tipos de leucemia (incluso LMC) no se eleva entre los fumadores y que tampoco hay una tendencia de aumento o disminución en la incidencia de leucemia al incrementarse la cantidad de cigarrillos fumados por día (90).

Otros investigadores han observado que hay una verdadera relación de dosis-respuesta entre la incidencia de LMC y la cantidad de tabaco fumada, es decir, que el exceso de LMC aumenta al incrementarse el número de cigarrillos fumados por día, además de que el riesgo es mayor sobre todo en los fumadores de 20 cigarrillos o más por día (91,92). Se ha calculado también que el 24% de todas las muertes por LMC resultan de fumar cigarrillos (92).

Por otro lado, es biológicamente aceptable una relación entre el fumar y la posterior aparición de una leucemia, puesto que de la combustión del tabaco en los cigarrillos resultan productos cancerígenos y muchos constituyentes del tabaco llegan a la sangre. El fumar afecta las células blancas, incrementando el número de granulocitos, monocitos y linfocitos. La explicación para esta leucocitosis es desconocida. Esto es de interés en vista del aumento de leucemia en fumadores (91).

El humo del cigarrillo es un carcinógeno completo, pero contiene muchas agentes promotores (10). Se han identificado muchos agentes carcinógenos tanto en la fase gaseosa como en la materia particulada del humo del cigarrillo, como por ejemplo, el uretano y los nitrosaminas, los cuales son leucemógenos en experimentos animales; también contiene benceno y elementos radiactivos (89,91, 92). El uretano es un carcinógeno que puede funcionar como iniciador o como carcinógeno completo. Muchos derivados de las nitrosaminas son cancerígenos efectivos como la butilnitrosourea y la etilnitrosourea que son agentes alquilantes (21,89). Otro constituyente del humo del tabaco es el benzopireno.

El humo del cigarrillo contiene de 10 a 100 µg de benceno por cigarrillo. La cantidad de benceno a la que está expuesto un fumador incrementa en un 67% el nivel de exposición a este compuesto en

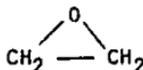
agua, aire y alimentos, pero aún así es una cantidad pequeña comparada con la que soportaría un trabajador expuesto a 32  $\mu$ g de benceno por litro en su ambiente de trabajo. Tales trabajadores estarían expuestos a casi 300 veces la cantidad de benceno presente en el humo de 20 cigarrillos diarios. Es por esto que no parece probable que el benceno sea la única causa del incremento de leucemia entre fumadores (89, 91, 92).

De los elementos radiactivos presentes en el humo del cigarrillo que pudieran intervenir en el exceso de leucemia, son el polonio<sup>210</sup> (de emisión alfa) y el plomo<sup>210</sup> (de emisión beta). Las pequeñas cantidades de estos elementos inhalados por los fumadores son mucho menores que aquellas recibidas de fuentes naturales del medio ambiente y tan solo contribuyen con una mínima parte a la irradiación de la médula. En 1966 se reportó que el nivel medio de plomo<sup>210</sup> por gramo de cenizas de hueso humano de fumadores es el doble de la de los no fumadores (89, 91, 92).

La presencia de estos compuestos químicos y radiactivos en el humo del cigarrillo sugiere que el fumar cigarrillos puede ser una causa de leucemia (89, 91, 92).

### 3.2.5 OXIDO DE ETILENO

El óxido de etileno, el epóxido más simple, es un agente alquilante que es usado como intermediario en la industria química, también es usado para la esterilización o fumigación de equipo médico y de hospitales, productos agrícolas, alimentos e ingredientes cosméticos y farmacéuticos.



Oxido de etileno o 1,2-epoxi-etano

No hay estudios en humanos respecto a los riesgos de cáncer por óxido de etileno, tan solo se han publicado unos pocos estudios en animales, como la inducción de leucemia de células mononucleares en ratas expuestas por inhalación a este compuesto (93, 94).

El óxido de etileno produce efectos mutagénicos en plantas, animales (93) y bacterias (94). También produce aberraciones cromosómicas en las células de la médula ósea de ratas expuestas por inhalación, o translocaciones heredables en ratones inyectados con dicha sustancia (94). Los estudios cromosómicos de trabajadores expuestos a óxido de etileno revelan que la exposición a este compuesto resulta en cambios citogenéticos como aberraciones cromosómicas y aumento de intercambios de cromátidas hermanas en linfocitos periféricos y células progenitoras de médula ósea. Estos efectos reflejan la capacidad del óxido de etileno de unirse con moléculas de ADN y su potencial como un peligro genotóxico y de cáncer (93).

Hogstedt et al, encontraron un aumento en el número de casos de leucemia en trabajadores expuestos intermitentemente o de manera prolongada a óxido de etileno en 3 industrias dedicadas a la producción de este compuesto en Suecia. Los empleados que desarrollaron LMC estuvieron expuestos intermitentemente (por inhalación) al compuesto con una exposición promedio durante ocho horas de 2 a 6 mg de óxido de etileno/m<sup>3</sup> o hasta de 36 mg/m<sup>3</sup> (93).

### 3.2.6 TINTES DE PELO

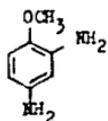
Un estudio realizado de 1980 a 1983 en los Estados Unidos, encontró una asociación entre el uso de tintes para el pelo con un aumento en el riesgo de LMC entre los individuos expuestos ocupacionalmente o por uso personal a esos productos. Señala que el riesgo se incrementa con la frecuencia y duración de exposición a los tintes, y que hay un alto riesgo de leucemia en las personas que usan o aplican los tintes al menos una vez al mes durante un año o hasta 10 años o más, o en quienes los usaron al menos un año y con menor frecuencia (95).

Existen investigaciones de laboratorio que muestran la mutagenicidad y carcinogenicidad de los componentes de los tintes de pelo. Los tintes contienen una mezcla de aminas aromáticas, nitroderivados y fenoles. Para su aplicación se usa peróxido de hi-

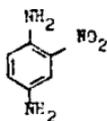
drógeno ( $H_2O_2$ ) que sirve para oxidar a las diaminas aromáticas para producir moléculas coloridas que son los que tiñen el pelo.

La gran mayoría de los tintes para el pelo contienen una variedad de ingredientes mutágenos. Dicha mutagenicidad se ha demostrado en bacterias. Entre los componentes mutágenos de estos productos se encuentran: 2,4-diaminoanisol, 4-nitro-o-fenilendiamina, 2-nitro-p-fenilendiamina, 2,5-diaminoanisol, 2-amino-5-nitrofenol, m-fenilendiamina, o-fenilendiamina, 2-amino-4-nitrofenol, 2,5-diaminotolueno, 2,4-diaminotolueno, 4-cloro-m-fenilendiamina, p-fenilendiamina y 2-cloro-p-fenilendiamina (95,96) (Fig. 3-5).

Algunos de estos compuestos son mutágenos directos, otros requieren activación metabólica y otros se convierten en mutágenos después de mezclarse con  $H_2O_2$ . Estos compuestos mutágenos tienen una alta probabilidad de ser carcinógenos, pues son semejantes estructuralmente a otras aminas aromáticas que son mutágenas y a la vez carcinógenas para el hombre, como la benzidina y la 2-naftilamina. Ya se ha demostrado la carcinogenicidad de algunos constituyentes de los tintes en ratas y ratones, como por ejemplo, del 2,4-diaminoanisol, 2-nitro-p-fenilendiamina, o-fenilendiamina, p-fenilendiamina, 4-cloro-m-fenilendiamina, 2-cloro-p-fenilendiamina, 2,5-diaminotolueno y el 2,4-diaminotolueno. Este último ya no lo contienen los tintes desde 1971 (95,96).



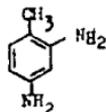
2,4-diaminoanisol



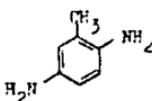
2-nitro-p-fenilendiamina



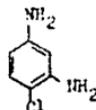
O-fenilendiamina



2,4-diaminotolueno



2,5-diaminotolueno



4-cloro-m-fenilendiamina

Fig. 3-5 Estructura de algunas sustancias mutagénicas y cancerígenas contenidas como ingredientes en los tintes de pelo (96).

Algo muy importante sobre estos compuestos, las bencendiaminas sustituidas, es que pueden ser absorbidas por la piel (96).

### 3.2.7 MEDICAMENTOS

#### LITIO

De 1978 a 1985 se reportaron 6 casos de pacientes que desarrollaron LMC cromosoma Filadelfia (+) posterior al curso de una terapia prolongada con litio; un rasgo característico que presentaron todos los casos fue un elevado grado de maduración de leucocitos manifestado en un nivel normal de fosfatasa alcalina leucocitaria (FAL) (97,98,99). Normalmente en la LMC la FAL se encuentra baja (2).

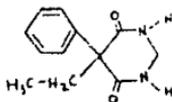
Todos los pacientes recibieron  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  como tratamiento de enfermedad maníaco-depresiva previo al diagnóstico de leucemia. En la mayoría de los pacientes que reciben una terapia antidepresiva con litio se observa una leucocitosis reversible y transitoria (97), la cual es una reacción muy común del tratamiento con dicho elemento, pues estimula la proliferación y diferenciación de los granulocitos (97,99).

La asociación de LMC y la administración prolongada de litio da lugar a dos posibilidades: que el litio tenga efecto sobre una leucemia preexistente o que induzca una clona leucémica. La actividad de la FAL en los granulocitos de LMC puede ser aumentada por factores que estimulan la maduración de granulocitos. Los niveles normales de FAL en los pacientes con LMC tratados con litio es la más probable manifestación del efecto del litio sobre la clona leucémica, ya que el litio promueve la maduración de los granulocitos (2,97). Aunque es razonable asumir que la estimulación de precursores granulocíticos por litio puede resultar ocasionalmente en la inducción de leucemia, los casos reportados no pueden ser tomados como una evidencia concluyente de una relación causa-efecto. Sin embargo, se sugiere evitar el uso del litio en pacientes que se encuentren en riesgo de desarrollar leucemia (97).

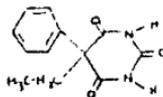
## PRIMIDONA

Recientemente se presentó el caso de un hombre quien había sido tratado durante varios años con un antiepiléptico, primidona. A la edad de 29 años se le diagnosticó aplasia pura de células rojas, se le realizaron entonces estudios citogenéticos con los que se descubrió la presencia del cromosoma Filadelfia en varias clones de células de médula ósea, lo cual fue confirmado por el subsecuente desarrollo de LMC (100).

La LMC inducida por medicamentos es considerablemente rara. Aunque los antecedentes de este paciente indican la posibilidad de que su tratamiento antiepiléptico previo jugó un papel causal en la generación de la aplasia de eritrocitos y la LMC respectivamente, este medicamento no ha sido implicado aún con la inducción de algún desorden hematológico. En contraste con otros medicamentos antiepilépticos, ni siquiera un prolongado tratamiento con primidona parece causar rompimientos cromosómicos. Se debe señalar que al menos su metabolito activo, el fenobarbital (un barbitúrico) puede inducir daño al ADN, lo cual acarrea un cierto riesgo oncogénico (100).



Primidona



Fenobarbital

El fenobarbital se metaboliza en el organismo mediante oxidaciones sobre su anillo aromático hacia un epóxido que luego es hidroxilado. Hay que recordar que los epóxidos son muy reactivos y pueden unirse al ADN. Se ha propuesto que los barbitúricos pueden jugar un papel etiológico importante en la carcinogénesis, actuando como cocarcinógenos o promotores en presencia de un iniciador carcinógeno. Esto lo demuestran experimentos con animales en los cuales el fenobarbital aumenta la producción de tumores de hígado cuando se les da después de la administración de carcinógenos conocidos como el dimetilaminocobenceno.

## HORMONA DEL CRECIMIENTO

Es hasta la década de los ochentas que se empezó a discutir la aparición de leucemia en pacientes tratados con hormona del crecimiento (HC) (103). La sugerencia de que hay una relación entre el tratamiento con HC para pacientes con hipopituitarismo y la aparición posterior de leucemia aún es tema de controversia (101,102,103).

Se han recopilado 15 casos de leucemia de individuos tratados con HC desde 1975 hasta 1987, 14 de leucemias agudas y sólo uno de LMC. Se calcula que la incidencia de leucemia entre estos pacientes es 3 veces mayor que el porcentaje esperado, sin embargo, algunos pacientes presentaron además factores de riesgo adicionales, como irradiación craneal por ejemplo (101,102,103). En el caso del paciente con LMC, éste recibió durante 10 años varios tratamientos con azatioprina y ciclofosfamida (ambos agentes inmunosupresores) ya que padecía de síndrome nefrótico; posteriormente a la edad de 17 años se le administró un tratamiento con HC durante seis meses pues, por deficiencia de la hormona, padecía retardo en su crecimiento, cuatro años después desarrolló LMC.

Otro factor que pudo haber contribuido a la aparición de la LMC, independientemente de la HC, sería el tratamiento con ciclofosfamida, ya que la terapia con medicamentos citotóxicos e inmunosupresores como éste en padecimientos no malignos, pueden causar leucemia, aunque su mecanismo no es claro aún. Además, hay reportes sobre el desarrollo de leucemia aguda mielocítica y linfocítica después del tratamiento de enfermedad renal con ciclofosfamida y otros medicamentos citotóxicos en niños y adultos. Por otro lado, la carcinogenicidad de los agentes inmunosupresores y alquilantes está bien establecida (102,103).

Existen datos a favor y otros en contra de una asociación entre la ocurrencia de leucemia y la terapia con HC. Entre los primeros se menciona el hecho de que los linfocitos periféricos humanos tienen receptores para la HC, y se ha visto también que esta hormona aumenta la proliferación de linfocitos leucémicos. Otra observación es que en ratas, la respuesta carcinógena al dibenzan-

traceno es deprimido luego de una hipofisectomía y la administración de HC restaura la respuesta carcinogénica.

De los argumentos en contra se encuentra: que no se ha confirmado la presencia de receptores de HC en linfoblastos de pacientes con leucemia aguda. En niños tratados con HC no se han observado efectos mitógenos en linfoblastos leucémicos. El contacto con otros agentes cancerígenos como los agentes inmunosupresores y alquilantes y la radiación también se oponen a una verdadera asociación. Se sugiere también que la leucemia podría deberse a la deficiencia misma de la hormona, pues se han reportado casos de leucemia en pacientes deficientes de HC quienes nunca han recibido HC exógena (103).

Por otra parte, existe la propuesta de que todas las hormonas endógenas pueden ser consideradas como agentes promotores de cáncer, por ejemplo, la inducción de tumores en hígado humano y de roedores por la acción de estrógenos sintéticos, argumenta en favor del papel promotor de estos compuestos. Se sabe que ciertos tipos de cáncer, como los tumores mamarios, uterinos y prostáticos son hormonodependientes. Aunque no se conoce el mecanismo exacto de la carcinogénesis inducido por hormonas, existen varias teorías al respecto. Las hormonas no parecen actuar ni ejercer efecto sobre ácidos nucleicos. Más bien, aumentan de manera muy eficiente la reproducción y desarrollo de unas pocas células potencialmente neoplásicas, porque interrumpen los mecanismos homeostáticos de la célula. Además de inducir neoplasia en forma directa, las hormonas también producen cáncer actuando como coadyuvantes de carcinógenos bien definidos (9).

Por ahora, sólo con base en los casos reportados, todavía no se puede decidir si el riesgo de leucemia se debe a la terapia con HC o a otras causas. Por lo tanto el papel de esta hormona como un agente promotor de leucemia aún queda por ser aclarado (102). Mientras tanto, en Canadá por ejemplo, de 1,047 niños que han recibido HC durante los últimos 22 años no se han dado casos de leucemia. Sin embargo, en ese país se advierte a la gente que ha recibido esta hormona, que puede tener un mayor riesgo de leucemia (101).

## AGENTES CITOTOXICOS E INMUNOSUPRESORES

La radioterapia y la quimioterapia combinada han mejorado significativamente los resultados del tratamiento de las enfermedades neoplásicas, prolongando la sobrevivencia de los pacientes o posiblemente curándolos. Sin embargo, puesto que la radiación y los medicamentos citotóxicos son carcinógenos, estos pacientes ahora se reconoce que están en riesgo de desarrollar una neoplasia secundaria (42). Muchos de los tratamientos con agentes inmunosupresores o de quimioterapia contra el cáncer tienen profundos efectos sobre la médula ósea, tejido linfoide y la sangre circulante. La mayoría de las alteraciones como leucopenia, trombocitopenia o anemia son usualmente reversibles cuando se suspende el tratamiento. No obstante, algunas veces pueden ocurrir desórdenes mieloproliferativos o linfoproliferativos (104) (Cuadro 3-2).

Algunos agentes citotóxicos usados en la quimioterapia del cáncer también se utilizan para causar inmunosupresión. Casi todos los individuos que reciben un trasplante de órganos son tratados con azatioprina y corticosteroides adrenales, usualmente prednisona o metilprednisona y algunas veces ciclofosfamida y globulina anti-linfocitaria. Se ha encontrado que la incidencia de leucemia entre los receptores de trasplante de riñón o corazón por ejemplo, es mayor a la de la población en general, y de entre los tipos de leucemia que se presentan se dan casos de LMC. El intervalo de tiempo entre el trasplante y el desarrollo de leucemia es de cuatro años en promedio (104).

Ya se ha asociado a la azatioprina con un aumento en la incidencia de neoplasia. Aunque este medicamento y otros usados durante la inmunosupresión interactúan con el ADN, no es claro si tales compuestos son cancerígenos o actúan por supresión natural de la resistencia del huésped o las células neoplásicas ya presentes pero que no se habían expresado por la acción de los mecanismos inmunes del huésped; ésto último pudiera ser el principal mecanismo para la inducción de la neoplasia en los pacientes inmunosuprimidos (10).

AGENTES ALQUILANTES	Mostazas nitrogenadas	Mecloretamina; Ciclofosfamida* +, Melfalán +, Clorambucil +.
	Derivados de etilenimina	Tiotepa +
	Alquilsulfonatos	Buculfán +
	Nitrosoureas	CCNU (1,5-Bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea), CCNU (1-(2-cloroetil)-5-clorohexil-1-nitrosourea) Metil-CCNU, Fatreptozucina* +.
	Triacenos	De-arosina
ANTI-METABOLITOS	Análogo del ácido fólico	Metotrexato*
	Análogos de la pirimidina	5-fluorouracilo, Citarabina*, Azaribina
	Análogos de la purina	6-mercaptopurina*, Tioguanina*, Acatioprina*
PRODUCTOS NATURALES	Alcaloides de la vinca	Vinorelbina, Vincristina
	Antibióticos	Daunorubicina*, Daunorrubicina*, Doxorrubicina*, Mitomicina +
AGENTES DIVERSOS	Urea sustituida	Hydroziurea
	Derivado de la metilhidrazina	Etoposidina +
HORMONAS	Adrenocorticoesteroides	prednisona +

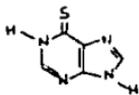
Cuadro 3-2.- Agentes quimioterapéuticos de las enfermedades neoplásicas (25).

- + Agentes reconocidos como cancerígenos
- \* Agentes inmunosupresores

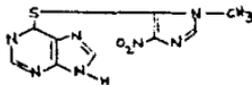
Un caso reportado por tratamiento inmunosupresor con un anti-metabolito es el de una mujer con miastenia grave quien después de un tratamiento de 12 años con 6-mercaptopurina desarrolló una LMC Filadelfia positivo. La miastenia grave es una enfermedad neuromuscular que se presenta con debilidad muscular en brazos, piernas, para el habla y la deglución también. Hay anticuerpos contra músculo esquelético y cardiaco. La 6-mercaptopurina (6-MP) se usa para disminuir los niveles de anticuerpos contra esos órganos (105).

Hay informes acerca de casos de pacientes con enfermedades no malignas tratadas con azatioprina (otro inmunosupresor) quienes han desarrollado LMA. La azatioprina es un derivado S-sustituído de la 6-MP. Se cree que el efecto citotóxico e inmunosupresivo de la azatioprina es debido a la presencia de 6-MP en los tejidos, ya que la unión S de la azatioprina es rota en el organismo dejando libre 6-MP (105).

Los análogos de la purina, guanina, alteran la síntesis de nucleótidos de purina, así como la síntesis y función de ADN y ARN (25). La azatioprina y la 6-MP pueden producir anomalías cromosómicas (cambios estructurales) que pueden desaparecer luego de que se retire el tratamiento o reaparecer al reinstaurar el mismo. Debido a que estos agentes terapéuticos pudieran ser leucemógenos, no puede ser excluida la posibilidad de que el desarrollo de LMC sea un efecto tardío del tratamiento con 6-MP (105).



6-mercaptopurina



azatioprina

Es paradójico que algunos de los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer puedan por ellos mismos ser oncogénicos. Algunos de estos agentes quimioterapéuticos que son reconocidos como cancerígenos se indican en el Cuadro 3-2. Estudios de laboratorio han mostrado que los medicamentos contra el cáncer producen aberra-

ciones cromosómicas, mutaciones y transformación maligna en cultivos celulares. Se ha sugerido que los agentes quimioterapéuticos, particularmente los alquilantes son leucemógenos (104).

A pesar de que la LMC no está claramente asociada con los agentes alquilantes (8), algunos reportes asocian a la quimioterapia con dichos agentes contra el cáncer con el posterior desarrollo de leucemias, en su mayoría agudas (LANL) y sólo un pequeño porcentaje de crónicas, por la gran incidencia de leucemia encontrada en adultos y en niños luego de tal tratamiento. Los agentes alquilantes producen efectos similares a los de la radiación ionizante y son mutagénicos y carcinogénicos en animales de laboratorio. La combinación de radioterapia y quimioterapia intensivas es mucho más propensa a dar surgimiento a una leucemia que cada uno por separado. Tucker et al, reportan un solo caso de LMC posterior a una terapia con agentes alquilantes en un niño con enfermedad de Hodgkin, pero sin especificar qué medicamentos recibió (104,106). La leucemia aparece de 5 a 6 años después de la quimioterapia contra el primer cáncer con agentes alquilantes (106,107). Se piensa que la efectividad de los distintos agentes alquilantes en causar leucemia es similar (106).

Entre los agentes quimioterapéuticos más usados contra el cáncer están: procarbazona, las mostazas nitrogenadas clorambucil y ciclofosfamida, nitrosoureas, vincristina y prednisona. La terapia con agentes alquilantes suele darse como una combinación de éstos compuestos. La doxorubicina es un compuesto considerado también como un posible factor de riesgo, pues produce mutaciones. El efecto del tratamiento combinado de agentes alquilantes con doxorubicina es más leucemógeno que su efecto individual (106).

Un estudio realizado en 1987 indica que la ciclofosfamida usada como único agente terapéutico contra cáncer de ovario y mama-rio es capaz de inducir LMC en humanos (107). El riesgo de leucemia se eleva al incrementarse la dosis de agentes alquilantes recibida; la dosis de ciclofosfamida (CFM) administrada para los pacientes con cáncer mamario es menor que la que reciben los de cán-

cer de ovario, por lo tanto el riesgo de leucemia luego de dicho tratamiento para cáncer mamario es menor (106,107). La CFM es carcinógena en ratas y rotones. También hay evidencia de que produce cáncer en vejiga y posiblemente de otros sitios en humanos. A pesar de la sospecha de que la CFM es un leucemógeno, se cree que es menos potente que muchas otras mostazas nitrogenadas y es recomendado como un componente de terapia adyuvante luego de cirugía de cáncer mamario (107).

En los pacientes con quimioterapia contra el cáncer pueden estar interactuando varios factores para el desarrollo posterior de una leucemia incluyendo predisposición genética, mecanismos de respuesta inmune dañados, activación de virus oncogénicos, efectos oncogénicos o co-oncogénicos de los agentes inmunosupresores o de quimioterapia de cáncer o la falta de factores reguladores de crecimiento celular y probablemente alguno o varios de estos factores induzca daño (mutaciones) sobre el ADN de las células madres pluri-potenciales en la médula ósea y se promueva así el desarrollo de la leucemia (104,106).

**DISCUSSION**

En el análisis y la comparación de la información recopilada, se encuentra lo siguiente:

La incidencia de la LMC aumenta luego de una exposición a grandes dosis de radiación ionizante, así se ha manifestado en los sobrevivientes de las bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki y en los individuos irradiados para el tratamiento de espondilitis anquilosante. Sin embargo, aún es contradictorio el que la aplicación de una radioterapia de altas dosis sobre limitadas áreas del cuerpo eleve el riesgo de LMC, específicamente, en el caso de cáncer mamario y enfermedad de Hodgkin.

La observación de que el riesgo de LMC aumenta después de una radioterapia contra cáncer cervical, pero que disminuye cuando la dosis recibida es suficientemente elevada (inclusive mayor a la recibida por los sobrevivientes de las bombas y los espondilíticos), significa que la incidencia de la LMC varía con los niveles de radiación, o sea, que aumenta al incrementarse la dosis, pero que hay una cantidad de radiación todavía mayor, bajo la cual la frecuencia de muerte celular predomina sobre el número de células disponibles para transformación maligna, lo que reduce el riesgo de LMC. El caso contrario ocurre entonces cuando dosis no tan altas se aplican sobre todo el cuerpo. Además la cantidad de médula irradiada en el tratamiento contra cáncer cervical y mamario es mucho menor.

La exposición a bajas dosis de radiación debidas a la radiografía diagnóstica, únicamente es responsable de un pequeño porcentaje de casos de leucemia; sólo se observa un mayor número de casos de LMC cuando se trata de exposiciones frecuentes, durante un periodo corto de tiempo, a radiografías de tronco y tracto gastrointestinal. Además coincide el hecho de que, con el paso de los años, los individuos reciben una mayor cantidad de radiografías y que la ocurrencia de la LMC también se incrementa con la edad. Otro tipo de examen radiográfico, como lo fue el uso de Thorotrast en el pasado, ejemplifica que una fuente constante de radiación puede lesionar el ADN de las células madres hematopoyéticas y provocar casos de LMC.

A pesar de que existe contradicción en los estudios sobre el

peligro de una LMC entre individuos expuestos a bajas dosis de radiación ionizante, por manejo de material nuclear o por contacto ambiental (accidental) con la precipitación radiactiva proveniente de pruebas nucleares, la mayoría de dichos estudios dan a conocer resultados positivos al respecto, lo cual sugiere que sí es posible que haya una relación causal entre tales niveles de radiación y el incremento, aunque no muy elevado, de LMC. El que el efecto leucemógeno de bajas dosis de radiación no sea muy notorio no significa que no exista, pudiera ser que éste sea pequeño y, por lo tanto, difícil de detectar. La radiación a altas dosis es leucemógena, pero, a pesar de que el cuerpo reciba bajas dosis, aunque constantes en un lapso de tiempo corto, hace posible que este efecto suceda; tal vez los mecanismos de reparación celular no sean lo suficientemente eficientes para cuando esto ocurra, pues varias lesiones producidas en el ADN durante un periodo corto de tiempo son difíciles de reparar. Por esto, se deben limitar incluso las mínimas cantidades extra de exposición a la radiación.

Aunque se ha informado de un mayor número de casos de LMC entre los trabajadores cuya ocupación está relacionada con la electricidad, todavía permanece la duda de que exista una verdadera relación entre la exposición a los campos electromagnéticos (CEM) de frecuencia extremadamente baja, generados por la corriente eléctrica, y la incidencia de esta enfermedad, pues no se puede culpar únicamente a la radiación no ionizante, ya que estos trabajadores, en algunos casos, también están en contacto con sustancias químicas que son cancerígenas y otras que funcionan como promotores de neoplasias. Hasta ahora no se han medido ni las dosis de radiación no ionizante a la que están sometidas estas personas, ni tampoco se indican los compuestos químicos específicos que utilizan o se generan durante su actividad, ni en qué cantidad. Tal vez el efecto de los CEM sea débil y que más bien actúen como cofactores en la iniciación o promoción de la leucemia.

Los casos dados a conocer sobre LMC, asociados con compuestos químicos, son muy escasos, de manera que la información se basa en gran parte en los informes de casos aislados.

El benceno causa leucemia por exposiciones prolongadas y fuertes a este compuesto, pero la ocurrencia de casos de LMC a bajas concentraciones de benceno ha llevado al deseo de disminuir el nivel permisible actual. Esto ayudaría a reducir los casos de leucemia, ya que el riesgo se eleva al irse acumulando la exposición al compuesto durante el tiempo que dura ésta.

La frecuencia de LMC entre los granjeros es más alta, sobre todo desde la introducción, hace 20 o 30 años, de una variedad de insecticidas, herbicidas y fertilizantes que utilizan para sus labores; pero, desgraciadamente, la mayoría de los estudios no han identificado los compuestos específicos a los que están expuestos. Por el momento, está en duda la relación de estos compuestos con la enfermedad. Hay, además, otro factor de riesgo posible: el contacto de los agricultores con ganado infectado con retrovirus oncogénicos.

Es importante señalar que algunos herbicidas, así como varios insecticidas organoclorados, puedan contener además, como contaminantes, ciertos hidrocarburos, cuya carcinogenicidad se ha demostrado en animales. Por otro lado, aunque algunos insecticidas organoclorados son carcinógenos en animales, este efecto en humanos permanece dudoso.

Todavía no se puede afirmar que el humo del cigarro es un factor de riesgo para leucemia, a pesar de que algunos investigadores han encontrado un gran número de casos de LMC entre fumadores y ex-fumadores y una verdadera relación de dosis-respuesta. La presencia en el humo del cigarro de elementos radiactivos y de compuestos químicos cancerígenos que son inhalados, dan lugar a apoyar la hipótesis de que el fumar cigarras sea una causa de leucemia.

La leucemia inducida por medicamentos es muy rara. Con respecto a los pocos casos de esta enfermedad, posteriores a un tratamiento prolongado con  $\text{LiCO}_3$ , es posible que el litio utilizado actúe como promotor de una leucemia preexistente o que induzca la leucemia, ya que de por sí estimula una proliferación reversible de granulocitos en este tipo de tratamientos.

La primidona pudiera ser el ejemplo clásico de sustancia que requiere de activación metabólica para tener un efecto oncogénico, pues por sí mismo este antiepiléptico no causa daño al ADN, más que sólo su metabolito, un barbitúrico. Igualmente aquí, como en el caso del litio, se trata de tratamientos muy largos con un mismo compuesto químico.

Se duda de que el tratamiento con hormona del crecimiento y el desarrollo de leucemia tengan relación, debido a que los casos estudiados presentan también otros factores de riesgo bien identificados. Pero no hay que descartar que las hormonas puedan actuar como promotores de cáncer, posiblemente aumentando la reproducción y desarrollo de unas pocas células potencialmente neoplásicas ya existentes, o también funcionando como cofactores de carcinógenos bien definidos.

Se pueden dar casos de LMC en pacientes tratados con medicamentos inmunosupresores. No es seguro que estos agentes sean leucemógenos, pero este efecto se podría explicar porque pueden suprimir la respuesta inmune contra una neoplasia ya existente, o como en el caso de la 6-mercaptopurina, producir anomalías cromosómicas al interactuar con el ADN.

Es probable que los agentes alquilantes usados en el tratamiento contra cáncer sean causantes, en su mayor parte, de leucemias agudas, pero también de algunos casos de LMC. Esta sugerencia lo apoyan las observaciones de que los agentes alquilantes producen mutaciones y cáncer en animales. Un caso que ejemplifica este hecho es la posible inducción de LMC por el uso de ciclofosfamida en la terapia contra cáncer de ovario y mama; hay pruebas de que este fármaco produce otros tipos de cáncer en el hombre y que es, ciertamente, carcinógeno en ratas.

De todo lo anterior se puede afirmar que aunque en su mayoría no es posible aún establecer que exista una relación entre algunos agentes y el desarrollo de la LMC, muchos de ellos tienen características por las que es probable que intervengan en el origen de la enfermedad, ya sea, por ejemplo, por la semejanza estruc-

tural de algunas sustancias con otras de las que ya se conoce su carcinogenicidad (como en el caso del tolueno y el xileno, muy semejantes estructuralmente al benceno y tan utilizados por los anatomistas, o las aminas aromáticas contenidas en los tintes de pelo semejantes a la benzidina y la 2-naftilamina); o por que ya se ha comprobado su efecto mutágeno, carcinógeno o leucemógeno en animales (tal es el caso del formaldehído, también usado por los anatomistas, o el óxido de etileno o de algunas aminas aromáticas); o porque se han asociado con otro tipo de neoplasia en el hombre.

En cualquiera de los casos mencionados, el que aumente la exposición a los distintos agentes incrementa el riesgo de desarrollar una LMC.

La utilidad de este tipo de información es la de prevenir la enfermedad, sabiendo qué factores de riesgo existen y de qué modo se tiene contacto con ellos. Dicha prevención se puede basar en la reducción o eliminación de las exposiciones, ya sea de trabajadores o de la población en general, a determinadas sustancias o a la radiación, y en aplicar normas de protección para el uso de dichos agentes. Por ejemplo, se podría evitar el uso de radiografías innecesarias o sustituirlos por otros métodos diagnósticos, o bien desarrollar nuevos medicamentos libres de riesgos oncogénicos.

Otro de los beneficios de este tipo de estudios es el guiar a la investigación experimental para probar el daño de agentes sospechosos de riesgo, pues es necesario analizar compuestos químicos determinados para detectar a verdaderos agentes causales, ya que muchos estudios no indican las sustancias específicas a las que está expuesta la población.

Para estimar el riesgo en cuanto al potencial leucemógeno de cierto agente, no sólo se debe basar en los datos epidemiológicos sino también ayudarse de la investigación experimental, por ejemplo, mediante pruebas en animales, bacterias o cultivos celulares para demostrar la carcinogenicidad o mutagenicidad de los distintos agentes, así como también de estudios de citogenética y de biología molecular acerca de los mecanismos de la leucemogénesis.

Finalmente, hay que destacar que muchos individuos pueden estar expuestos de igual forma a un determinado agente, pero no desarrollan la enfermedad, lo cual demuestra que la sola exposición a cualquiera de los agentes no es suficiente para que se presente la LMC; dicha exposición únicamente interviene en alguna parte del proceso polifactorial del cual proviene este trastorno.

## RESUMEN

El desarrollo de la LMC es un proceso multifactorial, es decir, que una serie de factores intervienen para que éste ocurra. La baja incidencia de esta enfermedad es una prueba de que la acción de varios factores, tanto externos como del mismo huésped, se deben de conjuntar para que se produzca el padecimiento.

Uno de los pasos iniciales del cáncer es muy probablemente el daño al ADN de la célula. La radiación ionizante, así como algunos compuestos químicos, al producir mutaciones en el material genético celular, pueden provocar la activación de oncogenes cuyos productos intervienen en la proliferación celular. En el caso particular de la LMC, sucede la translocación de un oncogén cuya proteína está relacionada con la transmisión de señales de crecimiento hacia el interior de las células. Es posible que la acción mutagénica de algunos compuestos químicos y de la radiación dañen a las células madres pluripotenciales de la médula ósea y colaboren de esta manera en el desarrollo de la LMC.

Únicamente se tiene la certeza de que la radiación ionizante y el benceno causan leucemia por exposiciones intensas a estos agentes. La información que se ha dado a conocer hasta la fecha propone, como posibles leucemógenos, a una serie de agentes que aumentan la frecuencia de LMC, así mismo, los informes de casos aislados sugieren a ciertos agentes, todos ellos con características que apoyan su probable papel leucemógeno; tal vez muchos de ellos no inicien una LMC, sino que tan sólo promuevan una enfermedad ya iniciada.

Pero mientras no se correlacione la información epidemiológica con la obtenida por medio de la experimentación, no se puede dar por hecho que tales agentes sean leucemógenos.

## GLOSARIO

- ABERRACIONES CROMOSOMICAS.**- alteraciones en la estructura de los cromosomas.
- ANOREXIA.**- falta de apetito.
- ARTERIOGRAFIA.**- visualización radiográfica de las arterias por inyección de una sustancia radiactiva.
- CAMPOS ELECTROMAGNETICOS (CEM).**- son producidos por el movimiento vibratorio de una carga eléctrica, son radiaciones.
- CROMOSOMA FILADELFIA (Ph').**- o Philadelphia, es un cromosoma 22 alterado que es producido por la translocación entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22.
- DISPLASIA.**- crecimiento anormal de las células, no neoplásico; aumento en el número de células que se distribuyen en forma desorganizada.
- ENDOSTIO.**- superficie interna del hueso.
- ENLACE COVALENTE.**- enlace químico formado por la compartición de electrones entre átomos, de forma que cada uno de éstos contribuye con un electrón al par compartido.
- FOTONES.**- discretos paquetes de energía involucrados en el intercambio de energía de la radiación con la materia.
- HEPATOLIENOGRAFIA.**- examen radiográfico del hígado y del bazo que utiliza una sustancia radiactiva como medio de contraste.
- HETEROCIGOTAS.**- cuando dos alelos para un mismo gen son distintos.
- HIPERPLASIA.**- aumento en el número de células en respuesta a un incremento en las demandas. Es normal si se produce para una necesidad fisiológica como pubertad o reparación tisular, es anormal si excede la demanda normal para el desarrollo o mantenimiento del organismo.
- HOMEOSTASIS.**- tendencia de los organismos a mantener en equilibrio su masa, composición, metabolismo y niveles funcionales mediante el empleo de mecanismos de regulación.
- INTERCAMBIO DE CROMATIDAS HERMANAS.**- ocurre durante el mecanismo de reparación celular por recombinación, su detección ayuda a medir el nivel de mutación que ocurre en los cromosomas debido a los mutógenos y el nivel de reparación en la célula.

- IONIZACION.-** producción de átomos o radicales cargados eléctricamente.
- ISOTOPOS.-** átomos de un mismo elemento que difieren en el número de neutrones pero que tienen el mismo número de protones y por lo tanto tienen diferente masa atómica (No. de neutrones + No. de protones); sin embargo, conservan las mismas propiedades físicas y químicas.
- LEUCEMIA.-** trastorno hematológico caracterizado por una proliferación incontrolada de leucocitos en la médula ósea, con o sin aumento de éstos en la sangre circulante.
- LOCUS.-** sitio genético que contiene determinada secuencia en el ADN.
- METASTASIS.-** habilidad que tienen las células de un tumor para invadir otros tejidos y formar tumores secundarios en otros lugares del cuerpo.
- MUTACIONES.-** cambios producidos en la información genética, son alteraciones de la secuencia de bases nitrogenadas.
- NEOPLASIA.-** crecimiento anormal de las células. Es benigna cuando la rapidez de crecimiento de la proliferación celular es mayor de lo normal y las células están bien diferenciadas; es maligna si invade órganos vecinos y se disemina en el cuerpo, además las células no siguen los mecanismos de crecimiento celular.
- ONCOGENES.-** genes implicados en el desarrollo del cáncer que se encuentran alterados ya sea en su estructura o en su expresión.
- PANMIELOPATIAS CLONALES.-** conjunto de procesos hematológicos cuyo común denominador es una citopatía (cuantitativa y/o cualitativa) de la célula germinal pluripotencial mielóide.
- PERIOSTIO.-** superficie externa del hueso.
- PROTO-ONCOGENES.-** genes celulares normales que tienen la propiedad, aparentemente accidental, de ser fácilmente modificados a oncogenes.
- RADIACION.-** fenómeno de emisión, propagación y absorción de energía por parte de la materia, tanto en forma de ondas electromagnéticas como corpuscular.
- RADIACION IONIZANTE.-** son radiaciones de elevada energía capaces de expulsar electrones de átomos de la materia a través de la cual pasan provocando la ionización de los átomos. Son provo-

- cidas por la radiación corpuscular ( $\alpha, \beta$ ) y electromagnética ( $\gamma$ ) emitida por las sustancias radiactivas y por los rayos X.
- RADIOACTIVIDAD.**- propiedad que presentan ciertos elementos de emitir en forma natural o provocada partículas atómicas electrizadas y ondas electromagnéticas.
- RAYOS ALFA.**- partículas electrizadas positivamente, son núcleos de helio (2 protones + 2 neutrones).
- RAYOS BETA.**- están constituidas por electrones.
- RAYOS GAMMA.**- constituyen una radiación electromagnética.
- RAYOS X.**- vibraciones (radiación) electromagnéticas que se generan mediante aparatos por el choque de las electrones contra una superficie metálica.
- ROENTGENS.**- unidades que miden la exposición a la radiación.  
1 roentgen es la cantidad de radiación que produce una cierta cantidad de ionización en una unidad de volumen de aire y es equivalente a 1 rad de dosis absorbida.
- SARCOMA.**- tumor maligno de las células del tejido conectivo o muscular.

**BIBLIOGRAFIA**

- 1.- Sans-Sabrafen J.; Hematología Clínica. 2a. ed., Ed. Royma, Barcelona, 1988.
- 2.- Williams J.W., Beutler E., Erslev A.J., et al; Hematology. 3<sup>rd</sup> ed., McGraw Hill, New York, 1983.
- 3.- Wintrobe M.M., Lee G.R., Boggs D.R., et al; Clinical Hematology. 8<sup>th</sup> ed., Lea and Febiger, Philadelphia, 1981
- 4.- Champlin R.E., Golde D.W.; Chronic myelogenous leukemia; Recent advances (Review). Blood 1985; 65 (5): 1039-47
- 5.- Kersey J.H.; Chronic myelocytic (multipotent-stem-cell) leukemia. N. Engl. J. Med. 1983; 309 (14): 851-2
- 6.- Miale J.B.; Laboratory medicine hematology. 6<sup>th</sup> ed., The C.V. Mosby, St. Louis Missouri, 1982
- 7.- Cervantes F., Rozman C., Ballesta F., et al; Expresión clínico-biológica de la leucemia granulocítica crónica en fase diagnóstica y su significado pronóstico. Sangre 1984; 29 (4-B): 503-7
- 8.- Griffin J.D.; Management of chronic myelogenous leukemia. Semin. Hematol. 1986; 23 (3) suppl. 1: 20-1
- 9.- Griffiths H.J., Murray K.A.; Russo P.C.; Oncología básica, fisiopatología, evaluación y tratamiento. La Prensa Médica, México, D.F., 1988
- 10.- De V. V.T., Hellman S., Rosenberg S.A.; Cancer: Principles and Practice of Oncology. Vols. 1-2, 3<sup>rd</sup> ed., J.B. Lippincott, Philadelphia, 1989
- 11.- Galton D.A.G., et al; Clínica Hematológica. Leucemias crónicas. Vol. 6 No. 1, Salvat, Barcelona, 1979
- 12.- Woessher S., Lafuente R., Florensa L., et al; Leucemia granulocítica crónica en fase de aceleración. Fenotipos clinicobiológicos de metamorfosis. Sangre 1984; 29 (4-B): 521-31
- 13.- Unión Internacional contra el Cáncer (UICC); Oncología clínica, manual para médicos y estudiantes. Ed. Alhambra, Madrid, 1982, pp. 101,102

- 14.- Butturini A., Gale R.P.,; Age of onset and type of leukaemia. Lancet 1989; 2(8666): 789-91
- 15.- Drazzen O., et al; Molecular biology of chronic myelocytic leukemia. Semin. Hematol. 1988; 25 (1): 35
- 16.- Bishop M.J., Oncogenes. (1982); En: El Cáncer, Investigación y Ciencia, 2a. ed., Prensa Científica, Barcelona 1986. pp 62-74
- 17.- Weinberg R.A.; Base molecular del cáncer (1983). En : El Cáncer, Investigación y Ciencia, 2a. ed., Prensa Científica, Barcelona 1986. pp 94, 95
- 18.- Wyke J.; Principles of viral leukemogenesis. Semin. Hematol. 1986; 23 (3): 189-200
- 19.- Land H., Parada L.F., Weinber R.A.; Cellular oncogenes and multistep carcinogenesis. Science 1983; 222: 771-8
- 20.- Devoret R.; Tests bacterianos de sustancias potencialmente cancerígenas (1979); En: El Cáncer, Investigación y Ciencia, 2a. ed., Prensa Científica, Barcelona 1986. pp46-50
- 21.- León J., Guerrero I., Pellicer A.; Activación de los oncogenes por radiación y agentes químicos. Investigación y Ciencia, Prensa Científica, Barcelona 1988; No. 143: 20-32
- 22.- Upton A.C.; Radiaciones ionizantes de bajo nivel y sus efectos biológicos (1982); En: El Cáncer, Investigación y Ciencia, 2a. ed., Prensa Científica, Barcelona 1986. pp26-35
- 23.- Sims P.; The metabolic activation of chemical carcinogens. Br. Med. Bull. 1980; 36 (1): 11-18
- 24.- Cronkite E.P.; Chemical leukemogenesis: Benzene as a model. Semin. Hematol. 1987; 24(1): 2-11
- 25.- Gilman A.G., Goodman L.S., Gilman A.; Las bases farmacológicas de la terapéutica. 6a. ed., Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires, 1982
- 26.- Lawley P.D.; DNA as a target of alkylating carcinogens. Br. Med. Bull. 1980; 36(1): 19, 20
- 27.- Norseth T.; Metal carcinogenesis. Ann. New York Acad. Sci.

- 1988; 534: 377-83
- 28.- Rosen Ph.; X-ray or gamma-ray leukemogenesis at Hiroshima and Nagasaki. Med. Hypotheses 1988; 26(3): 161-4
- 29.- De Klein A.; Oncogene activation by chromosomal rearrangement in chronic myelocytic leukemia. Mutat. Res. 1987; 186 (2): 161-72
- 30.- Hunter T.; Proteínas de Oncogenes (1984); En: El Cáncer, Investigación y Ciencia, 2a. ed., Prensa Científica, Barcelona 1986. pp 75-85
- 31.- Notario V.; Retrovirus, factores de crecimiento y oncogénesis. En: El Cáncer, Investigación y Ciencia, 2a. ed., Prensa Científica, Barcelona 1986, pp 98-103
- 32.- Moloney W.C.; Radiogenic leukemia revisited. Blood 1987; 70(4): 905-8
- 33.- Land Ch. E.; Temporal distributions of risk for radiation-induced cancers. J. Chron. Dis. 1987; 40(suppl.2): 45s-57s
- 34.- Jablon S.; Selection follow-up, and analysis in the Atomic Bomb Casualty commission Study. Natl. Cancer Inst. Monogr. 1985; 67: 53-8
- 35.- Finch S.C.; The study of atomic bomb survivors in Japan. Am. J. Med. 1979; 66(6): 899-901
- 36.- Smith P.G., Doll R.; Mortality among patients with ankylosing spondylitis after a single treatment course with X-rays. Br. Med. J. (Clin. Res) 1982; 284(6311): 449-60
- 37.- Darby S. C., Doll R., Gill S.K., et al; Long term mortality after a single treatment course with X-rays in patients treated for ankylosing spondylitis. Br. J. Cancer 1987; 55: 179-90
- 38.- Stites D.P., Stobo J.D., Wells J.V.; Inmunología Básica y Clínica. 6a. ed., El Manual Moderno, México D.F., 1988. pp 466-7
- 39.- Boice J.D., Blettner M., Kleinerman R.A., et al; Radiation dose and leukemia risk in patients treated for cancer of the cervix. JNCI 1987; 79(6):1295-311

- 40.- Boivin J.F., Hutchison G.B., Evans F.B., et al; Leukemia after radiotherapy for first primary cancers of various anatomic sites. Am. J. Epidemiol. 1986; 123(6): 993-1003
- 41.- Curtis R.E., Boice J.D., Stovall M.; Leukemia risk following radiotherapy for breast cancer J. Clin. Oncol. 1989; 7(1):21-9
- 42.- Ritch P.S., Anderson T., Hanson G.A., et al; Chronic granulocytic leukemia following radiation therapy for Hodgkin's disease. Cancer 1983; 52(3): 462-4
- 43.- Boice J.D.; The danger of X-rays real or apparent? (editorial). N. Engl. J. Med. 1986; 315(13):828-30
- 44.- Preston-Martin S., Thomas D.C., Yu M.C., et al; Diagnostic radiography as a risk factor for chronic myeloid and monocytic leukaemia (CML). Br. J. Cancer 1989; 59(4):639-44
- 45.- Evans J.S., Wennberg J.E., McNeil B.J.; The influence of diagnostic radiography on the incidence of breast cancer and leukemia N. Engl. J. Med. 1986; 315(3): 810-5
- 46.- Solon L.R.; Health aspects of low-level ionizing radiation. Ann. New York Acad. Sci. 1987; 502: 32-42
- 47.- Boggs D.R., Kaplan S.S.; Cytobiologic and clinical aspects in a patient with chronic neutrophilic leukemia after Thorotrast exposure. Am. J. Med. 1986; 81(5): 905-10
- 48.- Sudamori N., Miyajima J., Okajima Sh., et al; Japanese patients with leukaemia following the use of Thorotrast including a patient with marked chromosomal rearrangements. Acta Haematol. 1987; 77(1): 11-14
- 49.- Kamiyama R., Ishikawa Y., Hatokeyama Sh., et al; Clinico-pathological study of hematological disorders after Thorotrast administration in Japan. Blut 1988; 56(4): 153
- 50.- Humphreys E.R., Loutit J.F., Stones V. A.; The induction by <sup>239</sup>Pu of myeloid leukaemia and osteosarcoma in female CBA mice Int. J. Radiat. Biol. 1987; 51(2): 331
- 51.- Humphreys E.R., Loutit J.F., Mayor I.R.; The induction by

- <sup>224</sup>Ra of myeloid leukaemia and osteosarcoma in male CBA mice. Int. J. Radiat. Biol. 1985; 47(3): 239,245
- 52.- Darby S.C., Kendall G.M., Fell T.P.; A summary of mortality and incidence of cancer in men from the United Kingdom who participated in the United Kingdom's atmospheric nuclear weapon test and experimental programmes. Br. Med. J. 1988; 296 (6613): 332-8
- 53.- Weinberg J.B.; Sequential development of polycythemia vera and chronic myelocytic leukemia in a patient following radiation exposure from nuclear weapons test. Am. J. Med. 1989; 87(1): 121-3
- 54.- Checkoway H., Mathew R.M., Shy C.M., et al; Radiation, work experience, and cause specific mortality among workers at an energy research laboratory. Br. J. Ind. Med. 1985; 42(8): 525-33
- 55.- Stern F.B., Waxweiler R.A., Beaumont J.J.; A case-control study of leukemia at a naval nuclear shipyard Am. J. Epidemiol. 1986; 123(6): 980-92
- 56.- Wilkinson G.S.; Mortality among plutonium and other radiation workers at a plutonium weapons facility Am. J. Epidemiol. 1987; 231-238
- 57.- Checkoway J., Pierce N., Crawford-Brown, et al; Radiation doses and cause-specific mortality among workers at a nuclear materials fabrication plant. Am. J. Epidemiol. 1988; 127-255
- 58.- Johnson C. J.; Cancer incidence in an area of radioactive fallout downwind from the Nevada Test Site. JAMA 1984; 251: 230-6
- 59.- Archer V.E.; Association of nuclear fallout with leukemia in the United States. Arch. Environ. Health. 1987; 42(5): 263-71
- 60.- Johnson C.; A cohort study of cancer incidence in mormon families exposed to nuclear fallout versus an area based study of cancer deaths in whites in southwestern Utah. Am.J.

Epidemiol. 1987; 125(1): 166-8

- 61.- Lyman G.H., Lyman C.G., Johnson W.; Association of leukemia with radium groundwater contamination. JAMA 1985; 254(5):621-6
- 62.- Lyman G.H., Lyman C.G.; Leukemia and groundwater contamination JAMA 1986; 256(19): 2676
- 63.- Tracy B.L., Letourneau E.G.; Leukemia and radium groundwater contamination JAMA 1986; 255(24): 3365
- 64.- O'Brien T.R., Decoufle P., Rhodes P.H.; Leukemia and groundwater contamination. JAMA 1987; 257(3): 317
- 65.- Tar-Ching A.W.; Living under pylons (editorial) Br. Med. J. 1988; 297 (6652): 804-5
- 66.- Electromagnetism and cancer (editorial). Lancet 1983; 1(8318): 224
- 67.- Milham S.; Mortality in workers exposed to electromagnetic fields Environ. Health Perspect. 1985; 62: 297-300
- 68.- Sheikh K.; Exposure to electromagnetic fields and the risk of leukemia. Arch. Environ. Health 1986; 41(1): 56-63
- 69.- Pearce H.E., Sheppard R.A., Howard J.K., et al; Leukaemia in electrical workers in New Zealand. Lancet 1985; ii: 811-12
- 70.- Coleman M., Boral V.; A review of epidemiological studies of the health effects of living near or working with electricity generation and transmission equipment. Int. J. Epidemiol. 1988; 17: 1-3
- 71.- Milham S.; Silent keys: Leukaemia mortality in amateur radio-operators, Lancet 1985; 1(8432): 812
- 72.- Milham S.; Increased mortality in amateur radio operators due to lymphatic and hematopoietic malignancies Am. J. Epidemiol. 1988; 127(1): 50-4
- 73.- Wangler R.B., Brakley P.M., Clift W.D.; Leukaemia risk in amateur radio operators. Lancet 1985; 1(8444): 1516

- 74.- Preston-Martin S., Peters J.M.; Prior employment as a welder associated with the development of chronic myeloid leukaemia. Br. J. Cancer 1988; 58(1): 105-8
- 75.- Stern R.M.; Cancer incidence among welders: Possible effects of exposure to extremely low frequency electromagnetic radiation (ELF) and to welding fumes. Environ. Health Perspect. 1987; 76: 221-9
- 76.- Cronkite E.P.; Benzene hematotoxicity and leukemogenesis. Blood cells 1986; 12(1): 130
- 77.- Yin S.N., Li G.L., Tain F.D., et al; Leukaemia in benzene workers: a retrospective cohort study Br. J. Ind. Med. 1987; 44(2): 124-8
- 78.- Rinsky R.A., Smith A.B., Hornung R., et al; Benzene and leukemia. N. Engl. J. Med. 1987; 316(17): 1044-50
- 79.- Austin H., Delzell E., Cole Ph.; Benzene and leukemia (review). Am. J. Epidemiol. 1988; 127(3): 419-21
- 80.- Stroup N.E., Blair A., Erikson G.E.; Brain cancer and other causes of death in anatomists. J. Natl. Cancer Inst. 1980; 77(6): 1217-24
- 81.- Blair A., White D.W.; Leukemia cell types and agricultural practices in Nebraska. Arch. Environ. Health. 1985; 40(4): 211-14
- 82.- Brownson R.C., Reif J.S.; A cancer registry-based study of occupational risk for lymphoma, multiple myeloma and leukaemia. Int. J. Epidemiol. 1988; 17(1): 27-32
- 83.- Delzell E., Grufferman S.; Mortality among white and nonwhite farmers in North Carolina, 1976-1978. Am. J. Epidemiol. 1985; 121: 391-402
- 84.- Pearce N.E., Sheppard R.A., Howard J.K., et al; Leukemia among New Zealand agricultural workers. Am. J. Epidemiol. 1986; 124(3): 402-9
- 85.- Sharp D.S., Eskenazi R.; Delayed health hazards of pesticide exposure. Annu. Rev. Public Health 1986; 7: 441-71

- 86.- McCabe M., Nowak M., Hamilton R., et al; Cancer of lymphatic tissues in cane-growing areas of Queensland. Med. J. Aust. 1984; 141(7): 412-14
- 87.- Armstrong B.K.; Agricultural chemicals and leukemia. Med. J. Aust. 1984; 141(7): 407
- 88.- Epstein S.S., Ozonoff D.; Leukemias and blood dyscrasias following exposure to chlordane and heptachlor. Teratog. Carcinog. Mutag. 1987; 7(6): 527-540
- 89.- Austin H., Cole Ph.; Cigarette smoking and leukemia. J. Chronic. Dis. 1986; 39(6): 417-21
- 90.- Kabat G.C., Augustine A., Hebert J.R.; Smoking and adult leukemia: a case-control study. J. Clin. Epidemiol. 1988; 41(9): 907-14
- 91.- Kinlen L.J., Rogot E.; Leukemia and smoking habits among United States veterans. Br. Med. J. 1988; 297 (6649): 657-59
- 92.- McLoughlin J.K., Hrubec Z., Linet M.S., et al; Cigarette smoking and leukemia. J. Natl. Cancer Inst. 1989; 81(16): 1262-3
- 93.- Hogstedt Ch., Aringer L., Gustavsson A.; Epidemiologic support for ethylene oxide as a cancer-causing agent. JAMA 1986; 255 (12): 1575-78
- 94.- Snellings W.M., Weil C.S., Maronpot R.R.; A two-year inhalation study of the carcinogenic potential of ethylene oxide in Fisher 344 rats. Toxicol. Appl Pharmacol. 1984; 75 (1): 105, 106
- 95.- Cantor K.D., Blair A., Everett G., et al; Hair dye use and risk of leukemia and lymphoma. Am. J. Public Health 1988; 78(5): 570-1
- 96.- Sontag J.M.; Carcinogenicity of substituted-benzenediamines (Phenylenediamines) in rats and mice JNCI 1981; 66(3): 591-600
- 97.- Moreb J., Hershko Ch.; Increased leucocyte alkaline

- phosphatase and transcobalamin III in chronic myeloid leukaemia associated with lithium therapy. Scand. J. Haematol. 1985; 34(3): 238-41
- 98.- Jim R.T.; Chronic myeloid leukemia and lithium. Ann. Intern. Med. 1980; 92(2 Pt.1): 262
- 99.- Sethi B.B., Prakash R., Sethi N.; Chronic myeloid leukemia during lithium therapy: case report. J. Clin. Psychiatry 1982; 43(7): 296
- 100.- Haas O.A., Hinterberger W., Mörz R.; Pure red cell aplasia as a possible early manifestation of chronic myeloid leukemia. Am. J. Hematol. 1988; 27(1): 20-25
- 101.- Growth hormone treatment and leukemia. Can. Med. Assoc. J. 1988; 139(9): 877
- 102.- Frisch H., Thun-Hohenstein L., Balzar E.; Leukaemia and growth hormone. Lancet 1988; 1(8598): 1335
- 103.- Stahnke N., Zeisel H.J.; Growth hormone therapy and leukaemia. Eur. J. Pediatr. 1989; 148(7): 591-6
- 104.- Penn I.; Leukemias and lymphomas associated with the use of cytotoxic and immunosuppressive drugs. Recent Results Cancer Res. 1979; 69: 7-13
- 105.- Wanders J., Wattendorff A.R., Endtz L.J., et al; Chronic myeloid leukemia in myasthenia gravis after long-term treatment with 6-mercaptopurine Acta Med. Scand. 1981; 210 (3): 235-8
- 106.- Tucker M.A., Meadows A.T., Boice J.D., et al; Leukemia after therapy with alkylating agents for childhood cancer. JNCI 1987; 78(3): 459-64
- 107.- Haas J.F., Kittelmann B., Mehnert W.H.; Risk of leukaemia in ovarian tumour and breast cancer patients following treatment by cyclophosphamide. Br. J. Cancer 1987; 55(2): 213-8
- 108.- Bowman W.C., Rand M.J.; Farmacología. Bases bioquímicas y patológicas. Aplicaciones Clínicas. 2a. ed., Nueva Ed. Interamericana, México, 1984. pp 26.14, 26.19-26.21