

11290

1



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**RELACION ENTRE TABAQUISMO Y LEUCEMIA
AGUDA EN NIÑOS CON SINDROME DE DOWN.**

T E S I S

Que para obtener el grado académico de:

**MAESTRIA EN CIENCIAS DE LA SALUD
EPIDEMIOLOGIA**

Presenta

I. Q. I. HILARIO FLORES AGUILAR

TUTOR: M.C. JUAN MANUEL MEJIA ARANGURE



IMSS

MEXICO, D. F.

2006/191

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

***RELACIÓN ENTRE TABAQUISMO Y LEUCEMIA
AGUDA EN NIÑOS CON SÍNDROME DE DOWN.***

TESIS

Que para obtener el grado académico de:

MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD EPIDEMIOLOGÍA

Presenta

I. Q. I. HILARIO FLORES AGUILAR



TUTOR:

M.C. JUAN MANUEL MEJÍA ARANGURE⁽¹⁾

1. Investigador. Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica, Hospital de Pediatría, CMN "Siglo XXI".

*Mejor es adquirir sabiduría que oro preciado y adquirir inteligencia
vale más que la plata*

Proverbios 16:16

*Bienaventurado el hombre que halla la sabiduría y que obtiene la
inteligencia, porque su ganancia es mejor que la ganancia de la
plata y sus frutos más que el oro fino*

Proverbios 3:13-14

Gracias Señor Jesús:

Por cumplir uno más de tus propósitos en mi vida.

*Por haber puesto en mi camino a aquellos que me
brindaron su guía, instrucción, apoyo y comprensión*

Gracias

A mi tutor y amigo Dr. Juan Manuel Mejía

Al Dr. Arturo Fajardo

A la Dra. Ma. Carmen Martínez

A cada uno de mis profesores

A los equipos de Hematología de los hospitales participantes

Al equipo: Jere, Lorena, Lolita, Silvia, Frén, Roger

Muchas Gracias

A mis padres Manuel e Irene

A mis hermanos Julia, Paco, Lucha y Alis

por su gran amor y apoyo

**Agradezco a CONACYT el apoyo de manutención
para la realización del presente trabajo**

por el período Marzo del 1998 a Febrero de 1999

Registro No: 126221

Beca No: 129487

Indice:

| | |
|--|----|
| Indice: | 2 |
| Resumen | 3 |
| Abstract | 4 |
| Antecedentes | 5 |
| Fundamento Teórico | 6 |
| Pregunta de Investigación | 8 |
| Objetivos : | 9 |
| Justificación: | 10 |
| Metodología | 11 |
| Muestra: | 12 |
| Variables. | 14 |
| Estandarización y Validación de Instrumentos | 19 |
| Ruta de seguimiento | 20 |
| Plan de Análisis | 21 |
| Recursos Financieros: | 22 |
| Factibilidad y aspectos éticos : | 23 |
| Limitaciones: | 24 |
| Recolección de los datos | 25 |
| Resultados | 26 |
| Discusión | 30 |
| Conclusiones | 35 |
| Bibliografía: | 36 |
| Figuras | 42 |
| Cuadros | 43 |

Resumen

Relación entre Tabaquismo y Leucemia Aguda en los Niños con Síndrome de Down.

Flores Aguilar Hilario, Mejía Aranguré Juan Manuel.

Introducción: La Leucemia Aguda (LA) es el tipo de cáncer más frecuente en la infancia, representa el 30 % del total de los cánceres en menores de 15 años. Al tabaco se le propone como un factor de riesgo para el desarrollo de leucemias agudas en el adulto.

Objetivo: Identificar si el tabaco es un factor de riesgo en el desarrollo de leucemia aguda en los niños con Síndrome de Down (SD).

Pacientes material y métodos: Diseño Casos y Controles. Población menores de 18 años de cualquier sexo. con criterios clínicos y citogenéticos de SD. Definición de caso: Paciente con SD y leucemia aguda con diagnóstico por aspirado de médula ósea y estudio por inmunofenotipo, Definición de control: Niños con SD sin leucemia aguda.

Tamaño de muestra: 27 casos 57 controles. **Variable independiente:** Exposición al humo del tabaco. **Variable dependiente:** Leucemia Aguda. **Variables de control:** Sexo, edad de la madre mayor a 35 años, antecedentes familiares de cáncer, nivel socioeconómico, peso del niño mayor a 3500 gr., ser primogénito, radiación de la madre en el embarazo y exposición a fertilizantes, insecticidas o derivados del petróleo.

Plan de análisis: Análisis simple para obtener las frecuencias y medidas de tendencia central; bivariado para conocer la asociación entre el tabaquismo y la leucemia aguda, análisis estratificado para identificar confusión y análisis de regresión logística.

Resultados: Edad promedio en meses casos 111.0 controles 103.0; tabaquismo pasivo del niño RM 2.62 IC 90%(1.10-6.23), tabaquismo activo del padre antes del embarazo de 1 a 5 cigarrillos diarios RM 8.81 IC 90%(1.35-57.23), fertilizantes, insecticidas o derivados del petróleo RM 4.27 IC90%(1.54-11.88) y por edad de la madre mayor a 35 años RM 4.34 IC90%(1.46-12.91).

Conclusión: Los resultados obtenidos muestran claramente que el tabaquismo pasivo del niño, así como el tabaquismo activo del padre antes del embarazo, son un factor de riesgo para el desarrollo de la leucemia aguda en los niños con síndrome de Down, también hubo asociación con fertilizantes, insecticidas o derivados del petróleo y con la edad materna mayor a 35 años al embarazo. Se mostró que la leucemia aguda en niños es el resultado de la interacción entre la susceptibilidad y la exposición a factores carcinógenos.

Abstract

Relationship Between Tobacco and Acute Leukemia in the Children with Down Syndrome.

Flores Aguilar Hilario, Mejía Aranguré Juan Manuel.

Introduction: The Acute Leukemia (AL) is the type of cancer more frequent in the childhood, it represents 30% of all childhood cancer. The tobacco is a risk factor to development acute leukemia in the adult.

Objective: To identify if the tobacco is a risk factor to develop acute leukemia in the children with Down Syndrome (SD).

Patients, material and methods: Design Cases and Controls. Children below than 18 years of any sex, with clinical citogenetics of DS. Definitions: Case: Patients with DS and acute leukemia with diagnosis by bone marrow. Control Definition: children with DS without acute leukemia.

Sample size: 27 cases 57 controls. **Independent variables:** exposition to Tobacco smoke, **Dependent variable:** Acute leukemia. **Control variables:** Sex, mother age > 35 years, exposition to pesticides, fertilizers and petroleum derived, first-born, socioeconomic level, family antecedents of cancer, born-weight biggest to 3500 gr, mother's radiation in the pregnancy.

Analysis plan: simple analysis to obtain the frequencies and measures of central tendency; analysis association between the smoke of tobacco and the acute leukemia, analysis stratified to identify confusion. was also carried out analysis of logistical regression.

Results: In the cases the means of age was 111.0 and the controls 103.0 months; children passive smoking cigarette RM 2.62 IC(1.10-6.23), the paternal active smoke cigarette before the pregnancy of 1 to 5 daily cigarettes RM 8.81 IC 90%(1.35-57.23), exposition to pesticides, fertilizers and petroleum derived RM 4.27 IC90%(1.54-11.88) for mother age > 35 years RM 4.34 IC90%(1.46-12.91)

Conclusion: The results show clearly that the children passive smoking cigarette as well as paternal active smoke cigarette before the pregnancy, they are a risk factor to develop acute leukemia in the children with DS, there was also association with the exposure to pesticides, fertilizers and petroleum derived and the maternal age > 35 years. The acute leukemia in children is the result of the interaction between the susceptibility and the exposition to carcinogen factors.

Antecedentes

El cáncer en los niños representa entre el 3 y 4%⁽¹⁾ de las neoplasias en general, no obstante es la segunda causa de muerte en niños menores de 15 años⁽²⁾. El tipo de cáncer más frecuente en este grupo etáreo es la Leucemia Aguda (LA), representa el 30% del total de los cánceres ⁽³⁾ .En la Cd. de México se han reportado datos que muestran un incremento en la incidencia de LA ⁽⁴⁾ .

La LA es considerada como un grupo heterogéneo de padecimientos que se caracteriza por la transformación maligna de células hematopoyéticas (formadoras de sangre) hasta la proliferación desordenada de una clona de dichas células, con una evolución rápida para la aparición de signos y síntomas ⁽⁵⁾ .

Existen pocos estudios que identifiquen los factores de riesgo de LA, en niños de la Cd. de México en dos artículos publicados se encontró asociación con el antecedente familiar de cáncer con una razón de momios (RM) de 1.93 y un intervalo de confianza (IC) al 95% de 1.2-3.63; la historia de abortos previos al embarazo del niño índice con una RM 2.44 (IC_{95%} 1.06-5.68); el peso del niño al nacimiento mayor de 3,500 gr. con una RM 2.21 (IC_{95%} 1.94-4.33); la exposición del niño a fertilizantes con una RM de 4.73 (IC_{95%} 1.05-24.14); la exposición del niño a insecticidas con una RM 1.93 (IC_{95%} 1.05-3.56); el vivir cerca de cables de alta tensión con una RM 2.63 (IC_{95%} 1.26-5.36) ⁽⁶⁻⁸⁾ .

Otros factores que han reportado una asociación con la LA en los menores de 15 años son: el nivel socioeconómico alto ^(9,10) ; la edad materna mayor de 35 años al momento del embarazo; así como el ser primogénito ^(11,12) .

De los factores más consistentes que se han asociados al desarrollo de la LA en los niños se encuentran la exposición ocupacional de los padres a: pinturas, solventes, hidrocarburos, insecticidas y metales ^(13,14) ; la exposición in útero a rayos X ⁽¹⁵⁾ y el síndrome de Down (SD) (Trisomía 21) ⁽¹⁶⁻²²⁾ . De estos los más aceptados son la exposición in útero a rayos X y el SD, de este último se ha estimado un riesgo de desarrollar LA que varía entre 10-50 ⁽¹⁷⁻²²⁾ veces más que la población general, no obstante estos factores sólo explican menos del 5% de los casos de LA en los niños ⁽²⁰⁾ .

Fundamento Teórico

El SD se considera como una anomalía cromosómica constitucional común, cuya frecuencia aproximada es 1 de cada 700 nacimientos ⁽¹⁷⁻²²⁾ ; asimismo se considera como un modelo para entender la causalidad de la LA ⁽¹⁶⁾ , ya que se piensa que la duplicación del segmento del cromosoma 21q22.3 que corresponde a la familia de los proto-oncogenes ETS (ETS2 y ERG) provoca el SD y existen evidencias de que un incremento en la cantidad del gene ETS2 así como un incremento en su actividad, como ocurre en la trisomía 21, puede predisponer el desarrollo de LA en los niños con SD ⁽²³⁾ .

Fong y Brodeur han propuesto mecanismos de la génesis de la LA en el SD los cuales podrían ser: fallas en el desarrollo que afecten la hemostasis, regulación ineficiente de la granulopoyésis, deficiencias inmunes que conduzcan a un deterioro en el sistema inmunológico, cinética anormal del ciclo celular, susceptibilidad a la transformación viral, predisposición genética a la no disyunción, fragilidad cromosómica aumentada, fallas en los mecanismos de reparación del DNA y la activación de oncogenes ⁽¹⁶⁾ .

Sobre todo factores como la fragilidad cromosómica aumentada, las fallas en los mecanismos de reparación del DNA y la activación de oncogenes son de gran importancia al considerar la interacción entre el SD y un factor ambiental para el desarrollo de LA en los niños ⁽¹⁶⁾ . Poplack señala, que en base a la teoría de Knudson de la doble mutación, el SD podría ser la primera mutación y alguna exposición ambiental podría provocar la segunda mutación ⁽²²⁾ . Así mismo McMahon comentó que uno de los problemas para encontrar asociación entre factores ambientales y el cáncer en la infancia es no pensar en la susceptibilidad del individuo ⁽²⁴⁾ .

De los factores ambientales que se han estudiado en relación con la LA, al tabaco se le considera como un factor determinante en el desarrollo de la Leucemia Mieloblástica Aguda del adulto ⁽²⁵⁻²⁸⁾ . En los niños la exposición al humo de tabaco o los compuestos del mismo, han reportado datos contradictorios ⁽²⁶⁻³⁰⁾ . Kilpatrick y cols. 1992, Witorsh y cols. 1992, Lee 1992 y Landau 1993 han reportado una asociación positiva entre el tabaquismo de los padres y la presencia de LA en sus hijos, los riesgos han variado entre 1.9 y 2.4 y cuando se unió con la exposición in útero a rayos X hasta de 3.6 ⁽³¹⁻³⁴⁾ . Otros autores no han encontrado asociación Schwartzbaun y cols. en 1991, Pershagen y cols. en 1992 Trédaniel J y cols en 1994, Klebanoff y cols. en 1996, Brondum J y cols. en 1999 ⁽³⁵⁻⁴⁰⁾ .

El sustento de que el tabaco podría causar la LA en los niños, es que durante el quemado del tabaco se sintetizan sustancias derivadas de la nicotina que son potentes carcinógenos, como las nitrosaminas, 4metilnitrosamina1, 3 piridil-1-butanone, y que al llegar a las células genéticamente normales pueden producir mutaciones en el DNA, activando los oncogenes que cuando mutan o se sobre-expresan causan una desregulación del crecimiento de la célula. Asimismo los anti-oncogenes o genes supresores de tumor que controlan o regulan el crecimiento de las células y cuando no funcionan debido a una mutación, desregulan el crecimiento celular y producen cáncer. Una mutación puntual en un oncogén dominante o que los alelos paterno o materno fueran afectados en los anti-oncogenes son suficientes para producir cáncer ^(25,26) .

Por otro lado se han encontrado constituyentes del humo del cigarro tanto en la placenta, como en el fluido amniótico y la sangre fetal, lo que indica que dichos constituyentes del tabaco atraviesan la placenta, además se han detectado cambios funcionales, daños físicos y alteraciones al DNA en la estructura de la placenta ⁽⁴¹⁾ .

A través de medidas bioquímicas también se ha demostrado que durante la lactancia la leche materna sirve de vehículo para que los productos químicos derivados del fumar lleguen al infante ya que se ha encontrado en la orina y en la sangre del hijo de madre fumadora, un metabolito de la nicotina (cotinina) ⁽⁴¹⁾ .

Es posible considerar diferentes períodos de tiempo y diferentes formas de exposición al humo de tabaco o sus derivados, en donde se pueda tener un riesgo para el desarrollo de LA en los niños: dichos periodos son: antes del embarazo, durante el embarazo y después del nacimiento del niño; y las diferentes formas de exposición son: activo y pasivo (figura 1). ^(41,42)

Pregunta de Investigación

El incremento en la incidencia de LA en los menores de 15 años se puede explicar al determinar los factores de riesgo que la producen, pero en la actualidad existe controversia en algunos de ellos, sin embargo según McMahon el considerar una población susceptible como lo es el SD, puede resolver dicha controversia. Uno de los factores ambientales que podría jugar un papel importante de riesgo en el desarrollo de LA es la exposición al humo de tabaco o sus constituyentes y dado que se puede dar en diferentes periodos (antes de la concepción, embarazo, lactancia, crecimiento) y en diferentes formas (activo, pasivo), y que hasta el momento la asociación entre la exposición al humo de tabaco o sus constituyentes se encuentra en esta controversia, el presente estudio se planteó contestar la siguiente pregunta:

¿ Cuál es la asociación entre la exposición al tabaco y la leucemia aguda en los niños menores de 15 años con Síndrome de Down ?

Dada la importancia de identificar si el tabaco es un factor de riesgo para el desarrollo de LA en los niños con SD el estudio contrastó la siguiente Hipótesis:

Los niños con síndrome de Down que desarrollan leucemia aguda tuvieron una mayor exposición al humo del tabaco o sus constituyentes en comparación con los niños con síndrome de Down que no desarrollan leucemia aguda.

Objetivos :

El presente estudio pretendió *identificar si el tabaco es un factor de riesgo en el desarrollo de leucemia aguda en los niños con Síndrome de Down.*

Objetivos específicos:

1. Medir en los padres de los niños con SD con LA y sin LA antes de la concepción, la exposición activa, pasiva al humo de tabaco o sus constituyentes.
2. Medir en los padres de los niños con SD con LA y sin LA durante el embarazo, la exposición activa, pasiva al humo de tabaco o sus constituyentes.
3. Medir en los padres de los niños con SD con LA y sin LA durante la lactancia, la exposición activa, pasiva al humo de tabaco o sus constituyentes.
4. Medir en los padres de los niños con SD con LA y sin LA durante el crecimiento, la exposición activa, pasiva al humo de tabaco o sus constituyentes.
5. Medir en los niños con SD con LA y sin LA durante el crecimiento, la exposición activa, pasiva al humo de tabaco o sus constituyentes.
6. Cuantificar la asociación entre la exposición al humo de tabaco o sus constituyentes y la LA en los niños con SD.

Justificación:

En los niños menores de 15 años de edad en la Ciudad de México se ha observado un incremento importante de los casos de leucemia aguda. El Instituto Mexicano del Seguro Social IMSS reportó una incidencia de 34 casos de leucemia por millón de menores de 15 años para 1994 y para 1996 una incidencia de 74 casos por millón, lo que la ubica dentro de las tasas de incidencia más altas reportadas internacionalmente ⁽⁴⁾.

A pesar de que en los últimos años se han logrado avances en el tratamiento del cáncer en los menores de 15 años y se ha alcanzado mayor sobrevivencia incluyendo aquellos que padecen leucemia. El tratamiento del paciente pediátrico con cáncer es bastante caro, se estima en 180 000 dólares anuales en Estados Unidos ⁽⁴³⁾, y en México para los adultos el costo del tratamiento por paciente para el cáncer en general asciende a 62 855 dólares anuales ⁽⁴⁴⁾.

Por consiguiente en México debe ser una prioridad prevenir la LA ya que prácticamente nada se ha podido hacer en este rubro y dado que, en la etiología de la leucemia aún se desconocen factores que contribuyen al desarrollo de la misma, es de suma importancia realizar estudios que permitan identificarlos

Metodología

Diseño :Casos y Controles.

La Población de estudio son los niños menores de 18 años con Síndrome de Down

Definición de caso:

Paciente con SD y con leucemia aguda que cumpla los criterios de selección

Definición de control:

Niños con SD y sin leucemia aguda que cumplan los criterios de selección.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión para los casos :

Niños menores de 18 años de cualquier sexo.

Que tengan diagnóstico de leucemia aguda a través de aspirado de médula ósea y estudio por inmunofenotipo.

Ser residentes de la localidad donde se encuentra el hospital donde se hace el diagnóstico de LA.

Criterios de inclusión para los controles :

Niños con +/- 18 meses que los casos.

Criterios de exclusión para casos y controles

Que no se pueda localizar la casa de los niños

Padres que se nieguen a participar en el estudio

Criterios de eliminación

Se eliminarán tanto casos o controles que no completen la entrevista

Muestra:

Tamaño de la muestra final: 27 casos y 57 controles; poder 58.6

Inicialmente se calculó un tamaño de muestra mayor, pero al detectar la existencia del riesgo se decidió detener el estudio y se calculó el poder con este tamaño de muestra, poder de 58.6

Nivel de confianza = 95%

Razón de momios = 2.5

Exposición entre los controles = 25 % .

Poder = 80%

Una razón de controles por caso de 4:1.

Utilizando el paquete Epi-info 6 para cálculo de tamaño de muestra que utiliza la siguiente formula para casos y controles, el tamaño de muestra inicial fue de 21 casos y 84 controles.

$$N = (r + 1)m$$

$$m = \frac{m'}{4} \left[1 + \sqrt{1 + \frac{2(r+1)}{m' r |P_2 - P_1|}} \right]^2$$

$$m' = \frac{\left\{ c_{\alpha/2} \sqrt{(r+1) \left(\frac{P_1 + rP_2}{r+1} \right) \left(1 - \frac{P_1 + rP_2}{r+1} \right)} - c_{1-\beta} \sqrt{rP_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right\}^2}{r(P_2 - P_1)^2}$$

Donde: N = tamaño de la muestra

P = Proporción de exposición en casos (1) o controles (2)

r = Razón caso/control

α = Nivel de confianza

β = Poder

c = Valor Z

La razón de momios de 2.5 se consideró para fines de este estudio, como el valor mínimo que determinaría una maniobra preventiva. La exposición entre los controles del 25 % representó la frecuencia de tabaquismo activo en la población general y se tomó de la Encuesta Nacional de

Adicciones de 1993 realizado por la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud.

Población y Obtención de la muestra:

Los casos fueron obtenidos de las diferentes instituciones de salud del Distrito Federal, de las instituciones participantes en el estudio IMSS, PEMEX, Infantil de México, Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud y Militar.

Se tomaron casos prevalentes e incidentes de julio de 1993 hasta completar el tamaño de la muestra:

Hospitales Invitados a participaren el estudio:

Hospitales de tercer nivel del Instituto Mexicano del Seguro Social donde se atiendan pacientes pediátricos con leucemia aguda, del Distrito Federal, Guadalajara León y Puebla.

Hospitales de la Secretaría de Salud que atiendan pacientes pediátricos con leucemia aguda del Distrito Federal,.

Hospitales de Petróleos Mexicanos (PEMEX) que atiendan pacientes pediátricos con leucemia aguda del Distrito Federal.

Hospitales de tercer nivel del Instituto de Seguridad Social al Servicio de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), donde se atiendan pacientes pediátricos con leucemia aguda, del Distrito Federal, Guadalajara y Puebla.

Hospital Militar del Distrito Federal.

Los controles con síndrome de Down, se obtuvieron de las agrupaciones Síndrome de Down y de escuelas de educación especial. Fundación John Langdon Down y Fundación CTDUCA.

En ambas escuelas se les explico a los padres la necesidad del estudio.

La Fundación John Langdon Down se caracteriza por ser la que tiene mayor población. En esta escuela efectuó un muestreo aleatorio simple del listado general de la escuela y se localizó a los participantes vía telefónica para concertar una cita para la entrevista. En la Fundación CTDUCA sólo hay 17 niños con SD, todos se integraron al estudio.

Variables.

Variable Independiente : Exposición al humo de tabaco o sus constituyentes.

Variables Dependientes : Leucemia Aguda

Variables de Control :

Edad de la madre a la concepción del niño índice

Nivel socioeconómico

Antecedentes familiares de cáncer

Exposición a fertilizantes, plaguicidas y/o derivados de hidrocarburos por el niño

Radiación de la madre durante el embarazo (RX)

Alcoholismo paterno

Peso al nacimiento del niño índice

Consumo de medicamentos por la madre durante el embarazo del niño índice

Definición de Variables.

Síndrome de Down:

Operacionalización: Se consideró a aquel participante que haya sido diagnosticado previamente como tal por un médico genetista y que tenga el diagnóstico por citogenética.

Leucemia Aguda:

Conceptualización: Se considera como un grupo heterogéneo de padecimientos que se caracteriza por la transformación maligna de células hematopoyéticas (formadoras de sangre), hasta la proliferación incontrolada de una clona de dichas células. Se presenta con una evolución rápida para la aparición de signos y síntomas y se subdivide en dos grandes grupos, el primer grupo es la leucemia aguda linfoblástica que se presenta con la proliferación de las células linfoides inmaduras dividida en 3 tipos L1, L2 y L3. El segundo grupo es la leucemia aguda no linfoblástica que se presenta con la proliferación de mieloblastos y se divide en 7 tipos M1, M2, M3, M4, M5, M6 y M7 ⁽³⁾.

Operacionalización: Se consideró a aquel niño que tuvo la confirmación del diagnóstico de leucemia aguda por aspirado de médula ósea y del estudio por inmunofenotipo, registrado en el expediente médico.

Escala de medición: Cualitativa, nominal, dicotómica

Indicador de medición: 0.- sin leucemia , 1.- con leucemia

Exposición al humo de Tabaco o sus constituyentes (Tabaquismo).

Tabaquismo activo de los padres :

Conceptualización : Inhalación habitual del humo de tabaco.

Operacionalización: Se preguntó a los padres por el número de cigarrillos que hubieron fumado en promedio en un día multiplicado por el tiempo que refirió haberlo inhalado, considerando si se ha interrumpido en algún lapso de tiempo, y haciendo énfasis en los diferentes períodos (antes de la concepción, durante el embarazo, durante la lactancia, durante el crecimiento) y hasta la presencia de signos y síntomas para los casos, y hasta el momento de la entrevista en los controles.

Tabaquismo pasivo de los padres:

Conceptualización : Inhalación habitual del humo de tabaco expelido por otra persona.

Operacionalización: Se preguntó a los padres por el número de cigarrillos en promedio que hubieron inhalado por estar en presencia de individuos que fumaron frente a ellos por tres días o más a la semana multiplicado por el tiempo que refirió haberlo inhalado, considerando diferentes períodos (antes de la concepción, durante el embarazo, durante la lactancia, durante el crecimiento) y hasta la presencia de signos y síntomas para los casos, y hasta el momento de la entrevista en los controles.

Tabaquismo activo del niño :

Conceptualización : Inhalación habitual del humo de tabaco.

Operacionalización: Se preguntó al niño y dado que ninguno pudo contestar se preguntó a los padres por el número de cigarrillos que haya fumado el niño en promedio en un día multiplicado por el tiempo que refiera haberlo hecho, considerando si se ha interrumpido en algún lapso de tiempo, y haciendo énfasis en el período que comprendió desde el nacimiento del niño y hasta la presencia de signos y síntomas para los casos, y hasta el momento de la entrevista en los controles.

Tabaquismo pasivo del niño:

Conceptualización : Inhalación habitual del humo de tabaco expelido por otra persona.

Operacionalización: Se preguntó a los padres o tutores por el número de cigarrillos en promedio que hubiere inhalado el niño por estar en presencia de cualquier individuo o individuos que fumaran frente al niño por tres días o más a la semana, multiplicado por el tiempo que refirió haber estado en contacto con cada individuo, considerando el período que comprendió desde el nacimiento del niño y hasta la presencia de signos y síntomas para los casos, y hasta el momento de la entrevista en los controles.

Escala de medición: Cuantitativa, discontinua.

Indicador de medición: número de cigarrillos consumidos.

Peso al nacimiento del niño índice :

Conceptualización y operacionalización: Unidad de carga medida en gramos. Se consideró el peso al momento del nacimiento del niño índice referido por la madre en la entrevista.

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Indicador de medición : peso en gramos.

Edad de la madre y del padre a la concepción del niño índice:

Conceptualización y Operacionalización: Número de años cumplidos desde su nacimiento tanto del padre como de la madre hasta el momento de la concepción del niño índice, referido en la entrevista.

Escala de medición : Cuantitativa discontinua.

Indicador de medición: Edad en años.

Nivel socioeconómico:

Conceptualización: Jerarquización de la posición social de cada individuo con base en el sistema de valores teóricamente común a toda la sociedad, donde dicha jerarquización está dada por la función que desempeña cada individuo dentro del sistema social y a su entrenamiento y/o capacitación que tiene para desempeñarla ⁽⁴⁵⁾

Operacionalización: Inicialmente se formaría un Índice de Nivel Socioeconómico, en donde se exploró las siguientes variables: a) material del piso de la vivienda, b) disponibilidad de agua potable, c) forma de eliminación de excretas, d) número de personas en la vivienda, e) número de

cuartos en la vivienda y f) escolaridad del jefe de familia ⁽⁴⁶⁾ , g) posesión de vehículos de transporte modelo y marca h) viajes de placer que tienen en número, y medio por el que lo hacen, i) Asistencia de los hijos a escuelas particulares y j) Si los hijos reciben una beca económica para su educación. De todas estas variables se hizo un análisis independiente bivariado y se escogieron las que mejor discriminaron a la población de estudio para la identificación de su nivel, estas variables fueron para su categorización la escolaridad del proveedor de la familia y el hacinamiento de la misma; considerando el número de individuos que habitan por dormitorio en el hogar

Escala de medición: Cualitativa ordinal categórica.

Indicadores de medición : Alto, Medio y Bajo.

Antecedentes familiares de cáncer.

Conceptualización y operacionalización: Se preguntó a los padres del niño índice en la entrevista sobre la presencia o no de antecedentes de cáncer de cualquier tipo, en algún pariente del niño considerando, abuelos, tíos directos, padres y hermanos.

Escala de medición: Cualitativa nominal dicotómica.

Indicador de medición . 0.- Sin antecedentes 1.- Con antecedentes.

Radiación de la madre durante el embarazo.

Conceptualización y Operacionalización: Se consideró el número de radiografías tomadas a la madre durante su embarazo del niño índice considerando la zona de irradiación y sobre todo la edad gestacional. referidas por ella.

Escala de medición : Cuantitativa discontinua.

Indicador de medición: Número de radiografías.

Consumo de medicamentos por la madre durante el embarazo correspondiente al niño índice:

Conceptualización y Operacionalización: Se consideraron los medicamentos carcinógenos (cloranfenicol, fenilbutazona, azatriopina, metronidazol, antiepilépticos antineoplásicos) consumidos por la madre durante el embarazo del niño índice.

Escala de medición: Cualitativa nominal dicotómica .

Indicador de medición: 0.- No consumió 1.- Si consumió.

Exposición a fertilizantes, plaguicidas y/o derivados de hidrocarburos.

Conceptualización y Operacionalización: Contacto con cualquiera de estas sustancias por vía muco cutánea, respiratoria o digestiva en el periodo de un año previo al embarazo y durante el embarazo por parte de los padres, y del nacimiento al diagnóstico de leucemia en el niño.

Escala de medición: Cualitativa nominal dicotómica .

Indicador de medición: 0.- No tuvo contacto 1.- Si tuvo contacto.

Alcoholismo de los padres

Conceptualización: Consumo habitual de bebidas alcohólicas

Operacionalización: Se preguntó a los padres sobre la ingesta habitual de bebidas alcohólicas en los periodos antes para el padre y antes, durante y lactancia para la madre, considerando tipo de bebida y cantidad.

Escala de medición: Cualitativa nominal dicotómica .

Indicador de medición: 0.- No consumió 1.- Si consumió.

Estandarización y Validación de Instrumentos

Para la medición de las variables se utilizaron los siguientes cuestionarios.

- 1.- Antecedentes del niño.
- 2.- Antecedentes de los padres
- 2.- Exposición por tabaquismo.
- 3.- Otras variables de la investigación (posibles confusoras).

Se realizó una validación de los índices utilizados por contenido y por consenso.

Se realizaron 2 pruebas piloto para la estandarización.

En la primer prueba piloto se estandarizó el cuestionario para identificar si las preguntas eran claras. Aplicando el primer cuestionario a padres de niños hospitalizados por cualquier causa y padres de niños no hospitalizados que no participaron en el estudio, realizando 2 modificaciones al mismo.

Antes de la segunda prueba piloto se capacitó a los entrevistadores en la aplicación del cuestionario.

En la segunda prueba piloto se estandarizó la aplicación del cuestionario por los entrevistadores ya con los participantes del estudio.

Ruta de seguimiento

1. Verificación de la participación de las Instituciones
2. Estandarización de cuestionarios y de los índices (Piloto)
3. Obtención de la información de los casos y de los controles datos generales
4. Entrevista a los padres
5. Captura de la información
6. Validación de la captura
7. Análisis de la información
8. Presentación de resultados

Plan de Análisis

Se utilizó una significancia estadística del 90 % apoyados por lo que menciona Kenneth J Rothman, que describe que el valor de p es una medida de compatibilidad entre la hipótesis y los datos. Usualmente se ha considerado el punto de corte para el valor de p igual a 5% (alfa), dicho valor tiene una mala interpretación para rechazar la hipótesis nula, sobre todo cuando los riesgos encontrados son altos, ya que tanto el error tipo I como el error tipo II dependen del valor alfa. El tener un alfa pequeño reduce la posibilidad de cometer el error tipo I, pero incrementa la posibilidad de cometer el error tipo II. Dado que el tamaño de muestra de nuestro estudio es pequeño y los riesgos encontrados son altos, con el propósito de no cometer el error tipo II se decidió tomar un nivel alfa mayor es decir del 10%⁽⁴⁷⁾.

Se realizó análisis simple para obtener las frecuencias y las medidas de tendencia central para las diferentes variables de estudio.

Se realizó análisis bivariado para conocer la asociación entre el tabaquismo y la leucemia aguda.

Se realizó análisis estratificado con cada una de las variables del estudio para identificar si alguna se comporta como un factor confusor. Considerando a este último aquel que cumpliera con la condición de estar asociado tanto a la leucemia como al tabaquismo y cuya diferencia entre el riesgo crudo y el ajustado fuera mayor del 10%

Se realizó análisis de regresión logística con el propósito de obtener un modelo que explicara la desarrollo de la leucemia aguda en los niños.

Se analizó el tabaquismo buscando tendencia en los riesgos para identificar los niveles de exposición al humo de tabaco que representaron un riesgo para el desarrollo de la leucemia aguda en los niños.

Recursos Financieros:

| Cantidad | Costo en pesos |
|---|------------------|
| Impresión de 140 cuestionarios | 1 200.00 |
| En la prueba piloto el tiempo requerido para la aplicación del cuestionario llevo 3-4 hrs. más el tiempo de traslados al lugar donde se aplicó el mismo considerando el horario disponible para los padres con un costo por entrevista de 150.00 | 40 000.00 |
| Dada la magnitud del cuestionario y dado que se requiere que cada uno de los padres conteste partes distintas del cuestionario y considerando que los padres, dado que no tienen la misma disponibilidad de tiempo y que estos pudieran ser realizadas en diferentes sitios incluyendo Hospitales, Domicilios de los participantes y/o lugares donde nos puedan atender. Los gastos de traslados a los lugares en donde se realizaron | 17 500.00 |
| Localización de casos y controles en las diferentes Instituciones participantes IMSS, ISSSTE, INP, HIM, HGM, HPM, HM, en los diferentes puntos de la república que participaron y la zona metropolitana. 7 Instituciones dentro del D.F. y 4 en los estados, promedio | 16 500.00 |
| Gastos de captura de la información | 21 700.00 |
| Total | 96 900.00 |

Se solicitó apoyo financiero para la realización de la investigación al Instituto Mexicano del Seguro Social, ya que es la sede y una de las fuentes de mayor cantidad de casos, dicha Institución aportó \$ 50,000.00. con el número de proyecto FP 0038/459 . Además fue apoyado parcialmente por el CONACYT con el proyecto G30670-M para 1999

Factibilidad y aspectos éticos :

A pesar de la poca frecuencia de niños con SD y LA, fue factible alcanzar un tamaño de muestra suficiente que permitió contrastar la hipótesis propuesta en el estudio, gracias a la participación de diversas Instituciones que a través de los servicios de Hematología pediátrica se contactaron. Como son Instituto Nacional de Pediatría, Hospital Infantil de México, Hospitales de Petróleos Mexicanos, Hospital Militar, Instituto de Seguridad Social al Servicio de los Trabajadores del Estado y del Instituto Mexicano del Seguro Social.

El presente estudio no puso en riesgo la integridad física o psicológica de los pacientes, sin embargo se consideró su consentimiento informado aceptando la participación .

Limitaciones:

La limitación de este estudio fue la dificultad con que se pretendió evaluar la exposición, ya que abordó tres espacios de tiempo considerablemente grandes y que durante estos períodos dicha exposición pudo haber variado, aún cuando los hábitos del ser humano tienden a ser constantes por grandes períodos de tiempo.

Sin embargo estas variaciones provocarían un sesgo no diferencial, ya que tanto a los casos como a los controles se les preguntó con el mismo instrumento. Además las encuestadoras fueron estandarizadas en la aplicación de dicho instrumento y desconocían la hipótesis principal del estudio.

Por consiguiente estas limitaciones no afectaron la validez interna del estudio. Por lo que los resultados de la misma sólo serán aplicables a una población susceptible (síndrome de Down).

Recolección de los datos

El estudio comenzó en Enero de 1998 en el HP CMN SXXI, en Junio de 1998 en el INP, en Agosto de 1998 en el hospital PEMEX, en Julio de 1999 en HIM, ISSSTE no se pudo captar.

Los pacientes (nuevos casos) fueron captados en los primeros días del diagnóstico, en los casos prevalentes se localizó el domicilio a través del expediente clínico y se invitó a los padres a participar en el estudio, cuando no se localizó de primera instancia a los casos en dicho domicilio se solicitó a los vecinos el nuevo domicilio hasta dar con los padres del paciente.

Se realizó la entrevista a los padres por encuestadoras capacitadas y estandarizadas en la aplicación del instrumento.

Se diseñó y creó una base de datos en Microsoft Access en donde se capturó la información de agosto de 1999 a Junio del 2000

Se realizaron dos análisis preliminares para ser presentados en los Congresos de Investigación Médica del IMSS en agosto 1999 y septiembre del 2000.

Posteriormente se realizó el análisis final y la interpretación de los resultados.

Los análisis se realizaron utilizando los paquetes estadísticos EPI INFO versión 6.4 y El paquete estadístico SPSS 98.

Resultados

El cuadro 1 presenta la distribución de la población de estudio clasificada por tipo de leucemia y cariotipo. Se encontró que el 84.5% de la población fue trisomía regular, resalta la cantidad de mosaico 7.1% y la traslocación 8.3%. Se observa que entre los casos con leucemia aguda linfoblástica no hubo mosaicos y que el 90.9% era trisomía regular, asimismo observamos que en la leucemia aguda mieloblástica el 100% fue trisomía regular. De los controles se observa que el 80.7% era trisomía regular y resalta el 10.5% de mosaicos.

El cuadro 2 A presenta los resultados del análisis simple y bivariado de las variables de control, primeramente podemos observar que en la población de estudio, no se encontró diferencia significativa por sexo ya que la razón de momios es cercana a la unidad, cabe aclarar que no es un estudio pareado y que los controles fueron aleatorios, lo que nos asegura que al menos por esta variable no existe un sesgo de selección. En cuanto al nivel socioeconómico las variables que mejor discriminaron para su categorización a la población de estudio fueron, la escolaridad del proveedor de la familia y el hacinamiento de la misma, considerando el número de individuos que habitan por dormitorio en el hogar. Se observa que el nivel socioeconómico medio es un factor de protección para el desarrollo de la leucemia aguda. También podemos observar un riesgo incrementado para la exposición del niño a fertilizantes, insecticidas o derivados del petróleo y de la misma manera para el alcoholismo del padre antes del embarazo. Es importante destacar en este cuadro, que los riesgos son consistentes con la literatura.

El cuadro 2 B presenta el análisis básico de las variables continuas, primeramente podemos observar que no existe una diferencia significativa en cuanto a la edad del niño, lo que nos señala que nuestros grupos de comparación son homogéneos y que no existe sesgo por la misma, también podemos observar que las diferencias encontradas en el cuadro 2 A se mantienen para la edad de la madre al embarazo mayor a 35 años, para el alcoholismo del padre antes del embarazo y para el tabaquismo pasivo del niño contrastados a través del estadístico de U de Mann Whitney cuyas p son significativas.

El cuadro 3 presenta el análisis simple y bivariado de la variable de interés tabaquismo, en donde se preguntó a los padres de los participantes, sus hábitos de tabaquismo en los diferentes periodos

de tiempo en los que se puede ser vulnerable. Específicamente se preguntó al padre sobre su consumo de tabaco, primero, si alguna vez en su vida había fumado, desde que edad y que cantidad promedio fumaba hasta el tiempo de la concepción, después se evaluó por separado un año antes de la concepción, el período de embarazo y el tiempo posterior al nacimiento del niño. A la madre se le preguntó incluso el período de la lactancia. También se evaluó el tabaquismo pasivo tanto en el niño como en los padres, preguntando sobre las exposiciones que tuvieron al humo de tabaco expelido por otras personas con las que estuvieran en contacto por lo menos 3 días a la semana. De este cuadro resalta, que el tabaquismo pasivo del niño tiene un riesgo de 2.6 así como el tabaquismo activo del padre antes del embarazo que tiene un riesgo de 3.5 lo que sugiere la asociación con el desarrollo de la leucemia aguda en los niños con síndrome de Down.

El cuadro 4 presenta los resultados del análisis estratificado para tabaquismo pasivo del niño por las diferentes variables de control, para identificar si alguno se comporta como confusor, los resultados presentados en este cuadro muestran que no existe confusión alguna. Dado que con ninguno se presentó una diferencia de riesgos entre el ajustado y el crudo, salvo para la primogenitura pero como no existe argumento para decir que este asociado con mayor exposición al humo de tabaco se descartó para tomarse como confusora.

El cuadro 5 presenta los resultados del análisis estratificado para tabaquismo activo del padre antes del embarazo, dicho análisis se realizó con el propósito de identificar si alguna variable de control se comporta como confusor, los resultados presentados muestran que puede estar confundido por el consumo de alcohol ya que se identificó como riesgo para el desarrollo de leucemia aguda y además existe una diferencia mayor del 10% entre el riesgo crudo y el ajustado.

En el cuadro 6 se presenta el análisis de tendencias para el tabaquismo, se puede observar una tendencia al categorizar por número de cigarrillos inhalados por tabaquismo pasivo del niño con una $p = 0.067$ lo que sugiere un incremento del riesgo en función del incremento en la exposición pasiva al humo de tabaco expelido por cualquier persona

Dados los riesgos encontrados que son altos para otras variables y aún cuando no se comportan como confusores, el cuadro 7 presenta el análisis de regresión logística para el tabaquismo pasivo del niño, controlado por antecedentes de cáncer, edad de la madre al embarazo mayor a 35 años,

la exposición a fertilizantes, insecticidas o derivados del petróleo y el alcoholismo del padre antes del embarazo. Podemos observar que el riesgo para el tabaquismo pasivo del niño permanece, también los riesgos para la edad de la madre al embarazo mayor a 35 años y para la exposición a fertilizantes, insecticidas o derivados del petróleo, lo que nos sugiere la posibilidad de participar en un modelo causal para el desarrollo de la leucemia aguda infantil.

De la misma manera en el cuadro 8 se presenta el análisis de regresión logística para el tabaquismo activo del padre antes del embarazo, controlado por antecedentes de cáncer, edad de la madre al embarazo mayor a 35 años, la exposición a fertilizantes, insecticidas o derivados del petróleo y el alcoholismo del padre antes del embarazo. En este cuadro aún cuando el riesgo para el tabaquismo activo del padre antes del embarazo parece no ser significativo, el riesgo es alto, se observa que los riesgos para la edad de la madre al embarazo mayor a 35 años y para la exposición a fertilizantes, insecticidas o derivados del petróleo los riesgos permanecen y continúan siendo significativos.

En el cuadro 9 se presenta el análisis de regresión logística para el tabaquismo pasivo del niño categorizado por nivel de consumo o número de cigarrillos inhalados, controlado por antecedentes de cáncer, edad de la madre al embarazo mayor a 35 años, la exposición a fertilizantes, insecticidas o derivados del petróleo y el alcoholismo del padre antes del embarazo. Podemos observar primeramente que no se presenta la categoría de menos de 1 cigarrillo al día, que el riesgo es alto en la categoría de 6 a 10 cigarrillos diarios RM 4.6 no significativo, y que en la categoría de más de 10 cigarrillos diarios el riesgo permanece, que aún cuando no son significativos sugieren la presencia del efecto para el desarrollo de la leucemia aguda infantil. Así mismo podemos observar como el riesgo para la edad de la madre mayor a 35 años al embarazo y para la exposición a fertilizantes, insecticidas o derivados del petróleo permanecen elevados y significativos.

El cuadro 10 análisis de regresión logística para el tabaquismo activo del padre antes del embarazo categorizado y controlado por antecedentes de cáncer, edad de la madre al embarazo mayor a 35 años, la exposición a fertilizantes, insecticidas o derivados del petróleo y el alcoholismo del padre antes del embarazo. Podemos observar en la categoría de 1-5 un riesgo sumamente alto para el tabaquismo activo del padre antes del embarazo, lo que confirma que el

riesgo de desarrollar leucemia por el tabaquismo activo del padre en este período es un factor de riesgo. También en la categoría de más de 10 cigarrillos diarios el riesgo es alto pero se pierde la significancia estadística lo que sugiere la presencia del efecto para el desarrollo de la leucemia aguda infantil. Continúan presentándose los riesgos para la edad de la madre mayor a 35 años al embarazo y para la exposición a fertilizantes, insecticidas o derivados del petróleo.

Discusión

Indagar la causalidad del cáncer en niños es sin duda una de las tareas más complicadas de las disciplinas médicas. Porque por un lado se encuentra frente a un padecimiento muy raro, cuya frecuencia varía entre 90 a 140 casos al año, por un millón de niños menores de 15 años ⁽⁶⁵⁾. Pero también los factores con los que generalmente se asocia este tipo de padecimientos son también muy raros, por ejemplo aquellos que tienen que ver con la ocupación de los padres ^(13,14).

Factores más comunes como lo es el tabaquismo, ha generado un gran interés por averiguar si se encuentra involucrado en el cáncer infantil. Diversos autores (Cuadro 11) han estudiado la relación entre tabaco y especialmente en el caso de la leucemia aguda que por otro lado es el tipo de cáncer más frecuente en la infancia, incluso se ha informado por la IARC los compuestos químicos encontrados en el humo de tabaco que son carcinógenos (Cuadro 12). Sin embargo la mayor parte de estudios no han encontrado alguna asociación entre el tabaquismo y la leucemia aguda en niños. De la misma forma se podría hablar de cualquier otro factor ambiental que se haya buscado asociado con la leucemia aguda, en realidad la mayor parte de los datos han sido contradictorios, aceptándose sólo la radiación *in útero* como el único factor ambiental asociado al riesgo de sufrir leucemia aguda en la infancia ⁽¹⁵⁾.

Se pueden identificar tres errores al buscar la asociación entre tabaquismo y el desarrollo de leucemia aguda infantil, que bien pueden ser aplicados a todos los estudios que buscan asociación entre factores de riesgo y leucemia aguda. En primer lugar se puede señalar que ha sido un error considerar un sólo factor a la hora de buscar la relación entre tabaquismo y el riesgo de la leucemia, Greaves señala que no es correcto evaluar un sólo factor. El peso de estar en contacto con un sólo factor carcinógeno es sin duda menor al de estar en contacto con dos o más factores carcinógenos. La exposición al humo del tabaco tiene una gran ventaja en su estudio, por un lado está demostrado su efecto carcinógeno pero por el otro, es posible evaluar el efecto de que un niño se encuentre en contacto con varios fumadores. Con esto cada fumador que esté en contacto con el niño bajo estudio estaría aportando el peso de un factor carcinógeno que posteriormente podría conducir al desarrollo de la leucemia aguda. Esto se puede considerar muy importante, porque a pesar de que en un estudio no se encuentre asociación entre tabaquismo y leucemia

aguda, no quiere decir que no influya sobre la presencia de la enfermedad sino más bien, que no puede provocar la enfermedad por sí sólo. Entonces al encontrarse en unión con otros factores, incluso al estar el niño índice expuesto al humo del cigarro de otros fumadores, este factor sí puede contribuir al desarrollo de la leucemia aguda.

Otro error es buscar el efecto del tabaquismo ignorando la susceptibilidad del niño al desarrollo de la leucemia⁽²⁴⁾. Es sabido que existen padecimientos que aumentan la susceptibilidad del individuo a presentar una leucemia aguda en la infancia, síndromes como el de Bloom, la anemia de Fanconi, pero el que resalta por su mayor frecuencia es el síndrome de Down⁽¹⁷⁻²²⁾. Con el presente estudio se pretende resaltar que al usar una población sana como grupo de comparación para identificar factores de riesgo asociados a la leucemia, tiene como limitante, que quizá esa población “sana” no sea susceptible a desarrollar la leucemia, entonces a pesar de que se expongan al humo del tabaco no podrán desarrollar la enfermedad. El usar como grupo de comparación para la búsqueda de factores de riesgo para la leucemia un grupo susceptible a la enfermedad tendría dos grandes ventajas, por un lado impedirá excluir factores que sí provocan la leucemia aguda pero que sólo lo hacen en población susceptible a la enfermedad; y por el otro lado permitirá eliminar aquellos factores que no son capaces de asociarse al desarrollo de la leucemia ni aún en población susceptible a la enfermedad.

Otro error ha sido el querer explicar la causalidad de cada variante de la leucemia aguda por separado⁽⁶⁶⁾. Es verdad que cada variante biológica de la leucemia tiene un comportamiento molecular, clínico y pronóstico distinto⁽⁶⁷⁾. Sin embargo algo que se ha dejado de lado es que todas las leucemias tienen algo en común, algo vuelve al individuo susceptible al desarrollo del padecimiento. Independientemente de la alteración cromosómica o molecular que conduce a que un niño se vuelva susceptible, el síndrome de Bloom, de Down, la anemia de Fanconi, la traslocación TEL/AML1 o cualquier otra; un factor carcinógeno como es el humo del tabaco, es probable que sea capaz de producir leucemia aguda en cualquiera de estas situaciones que provocan que un individuo sea susceptible a desarrollar la enfermedad. Por lo que sería un error buscar el riesgo de cada factor carcinógeno en cada una de las condiciones que vuelven susceptible a un individuo, dado que en cualquier condición de susceptibilidad el tabaco puede ser capaz de provocar el desarrollo de la enfermedad.

En este estudio se trató de resolver estos tres problemas. Por un lado no sólo se consideró si el padre o la madre del niño índice fumaban, sino fue más importante señalar si había personas que

fumaban frente al niño, lo que fue definido como tabaquismo pasivo del niño. Con lo que además se consiguió el no considerar el tabaquismo de alguno de los padres como un factor aislado, sino que se tomó en cuenta el peso de que varias personas fumaran frente al niño; consiguiendo que la variable tabaquismo pasivo del niño fuera la suma de varios factores carcinógenos y no solamente el efecto de una variable aislada. Como se pudo observar en los cuadros, cuando se consideró el tabaquismo del padre o de la madre en forma aislada no se asoció al riesgo de padecer leucemia aguda, sin embargo cuando se tomaron en cuenta todas las personas que estuvieron en contacto con el niño, entonces se encontró un riesgo importante para el desarrollo de leucemia.

Este estudio es el primero que se lleva a cabo buscando la interacción entre un factor carcinógeno y la susceptibilidad a la leucemia. Aunque algunos autores han considerado que el síndrome de Down pudiera servir de base para el estudio de diferentes agentes carcinógenos⁽¹⁶⁾, sin embargo hasta ahora nadie había llevado a cabo un estudio como el que se presenta. A pesar de que el síndrome de Down representa una de las anormalidades cromosómicas más frecuentes⁽¹⁷⁻²²⁾ y que el riesgo que tienen de padecer leucemia aguda es muy alto⁽¹⁷⁻²²⁾, el encontrar niños con síndrome de Down y leucemia aguda es bastante raro, lo cual dificulta grandemente su estudio. Lo que se puede apreciar con estos hallazgos del estudio es que se pudo demostrar que la leucemia aguda en niños es provocada por la interacción de la acción de diferentes agentes carcinógenos (representados por el tabaquismo pasivo) y la susceptibilidad a la enfermedad (síndrome de Down).

En esta investigación se consideró la susceptibilidad del niño pero no en el terreno molecular, sino como un fenómeno como tal, llamado susceptibilidad; considerando que independientemente del mecanismo por el cual estos niños sean susceptibles a la leucemia, el que ellos se expusieran a un factor carcinógeno como fue el tabaquismo produjo que ellos desarrollaran la enfermedad.

La asociación entre tabaquismo y leucemia aguda la han reportado diferentes autores como se mencionó anteriormente, sin embargo existe un gran número de artículos donde no se encontró la asociación (Cuadro 11). Se redundó en esto, porque la importancia de esta investigación no radica en aportar más datos a favor de que el tabaquismo es un factor de riesgo para el desarrollo de la leucemia aguda sino que se ha contrastado que es el resultado de la interacción entre la susceptibilidad a la enfermedad y la exposición a algún o algunos factores carcinógenos

Aunque se puede pensar en diferentes errores metodológicos, ninguno de ellos invalida la hipótesis causal que condujo el desarrollo de esta investigación. Dentro de los errores que se

pueden mencionarse encuentran los que tienen que ver con la medición de la exposición y con el potencial sesgo del recuerdo. En relación al primero hay que señalar que en exposiciones crónicas al humo del tabaco se ha reportado que es mejor usar cuestionarios a marcadores bioquímicos⁽⁶⁸⁾. Otra de las ventajas en la forma en que se midió la exposición en este estudio es que se interrogó al padre y a la madre del niño índice en forma independiente, que se usó el mismo instrumento tanto para casos como para controles y los entrevistadores no conocían la hipótesis central del estudio; además cabe aclarar que la frecuencia de tabaquismo entre los controles fue similar a la reportada en diferentes encuestas sobre el consumo de tabaco⁽⁶⁸⁾.

Sobre el sesgo del recuerdo no se puede mencionar que los casos hayan tendido a recordar más la exposición que los controles, dado que ambos grupos tenían una característica que los llevó a indagar con mayor profundidad las exposiciones previas, ambos grupos tenían síndrome de Down⁽⁶⁹⁾. Dado que los casos eran prevalentes esto produjo que el lapso de tiempo transcurrido entre la entrevista y el tiempo en que ocurrió la exposición fuera mayor entre los casos que entre los controles. Por consiguiente esto pudo provocar que los casos recordaran menos la exposición que los controles, con lo cual lo que habría ocurrido es que los riesgos obtenidos estén subestimados y el riesgo entre tabaquismo y leucemia en realidad sea mayor al que se está reportando aquí.

Ningún estudio está libre de errores, lo que sobresale después de analizar los datos de este estudio, es el modelo causal que ha sido propuesto y contrastado, en donde la leucemia aguda es el resultado de la interacción entre la susceptibilidad del individuo a la leucemia aguda SD y la exposición al tabaquismo, un factor ambiental carcinógeno.

Este es un modelo para las leucemias agudas en general y no un modelo específico como el del Dr. Greaves que se enfoca en particular a la leucemia aguda linfoblástica común (LALc)⁽⁶⁶⁾. En su modelo él propone que el gen MLL podría ser suficiente para el desarrollo de la LALc en el infante⁽⁷⁰⁾ y que la translocación TEL/AML1⁽⁷⁰⁾, sería el mecanismo por el cual un niño se vuelve susceptible al desarrollo de la LALc y que después al estar en contacto con un agente infeccioso común, el niño podría tener una reacción inmunológica tan estresante que lo condujera al desarrollo de la LALc⁽⁷⁰⁾. El oncogen AML1 se encuentra en el brazo largo del cromosoma 21 y cabría pensarse que esto condujera en los niños con trisomía 21 a una mayor expresión de este oncogen, o que se encontrara en estos niños con mayor frecuencia la translocación TEL/AML1⁽⁷⁰⁾. Sin embargo en un estudio que se realizó con 10 niños con síndrome de Down y LALc, no se

encontró en ninguno de ellos la translocación TEL/AML1⁽⁷¹⁾. Esto sólo deja ver que sin duda existen diferentes vías para que un niño se vuelva susceptible a la leucemia aguda. La traslocación TEL/AML1 sería una vía, el síndrome de Down sería otra vía. Este estudio a pesar de que evaluó sólo niños con síndrome de Down, más que tratar de explicar la presencia de la leucemia aguda en niños con este síndrome, trató de marcar que esto es lo que probablemente ocurre en todos los niños que sufren leucemia aguda. Existe una susceptibilidad a la enfermedad y al ponerse en contacto con un agente carcinógeno se desarrolla la enfermedad. La respuesta no es tan sencilla como se plantea, en realidad sólo se abren nuevas rutas para la investigación de factores de riesgo asociados al desarrollo de la leucemia aguda infantil. No es tan sencillo, porque en la mayoría de niños no se conoce cual es la vía por la que se vuelven susceptibles a la leucemia aguda, por otro lado como se aprecia en este estudio, hubo un alto porcentaje de los controles, que siendo susceptibles a la leucemia aguda y además estando expuestos al tabaquismo, no desarrollaron la enfermedad. Por un lado es probable que no todos los niños Down sean susceptibles a la leucemia aguda y por el otro queda la gran pregunta si además de la susceptibilidad a la leucemia y de la exposición a un agente carcinógeno hace falta algo más para que se desarrolle la enfermedad.

Conclusiones

Los resultados obtenidos muestran claramente que en los niños con síndrome de Down el tabaquismo activo del padre antes del embarazo así como el tabaquismo pasivo del niño, son un factor de riesgo para el desarrollo de la leucemia aguda.

Así mismo podemos concluir, que la explicación al desarrollo de la leucemia aguda no se dará por la búsqueda insistente de factores de riesgo ambientales, ni por la investigación de nuevas vías de susceptibilidad a la leucemia, sino el evaluar modelos causales será lo que permitirá un día dar una explicación tanto a la leucemia aguda y por qué no, a todo el cáncer infantil.

Bibliografía:

1. Registro Nacional de Cáncer. Resultados, 1987, Ciudad de México. México: Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud, 1989.
2. Secretaría de Salud. Estadísticas vitales 1994. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. México, 1994 .
3. Fajardo-Gutiérrez A, Mendoza-Sánchez H, Valdez-Martínez E, et al. Frecuencia de neoplasias malignas en niños atendidos en hospitales del Distrito Federal. Estudio multicéntrico. Bol Med Hosp Infant Mex 1996; 53:57-66
4. Mejía-Aranguré JM, Fajardo-Gutiérrez A, Bernaldez-Rios R, Farfan-Canto J, Ortiz-Fernández A, Martínez-García MC. Incidence trends of acute leukemia among the children of Mexico City: 1982-1991. Arch Med Res 1996;27:223-227
5. Harrison. Principios de Medicina Interna. Vol . II . Interamericana, Mc Graw-Hill, México 1991: 1800-1810.
6. Fajardo GA, Garduño EJ, Yamamoto KL, Hernández HD, Mejía AM, Farfán CJ, Ortiz FA, Martínez GC. Risk factors associated with development of leukemia in children Arch Med Res 1992; 23:213.
7. Fajardo-Gutiérrez A, Garduño-Espinosa J, Yamamoto-Kimura L, Hernández-Hernández DM, Mejía-Aranguré M, Gómez-Delgado A, y cols. Factores de riesgo asociados al desarrollo de leucemia en niños. Bol Med Hosp Infant Mex 1993; 50:248-257.
8. Fajardo-Gutiérrez A, Garduño-Espinosa J, Yamamoto-Kimura L, Hernández-Hernández DM, Gómez-Delgado A, Mejía-Aranguré M y cols. Residencia cercana a fuentes eléctricas de alta tensión y su asociación con leucemia en niños. Bol Med Hosp Infant Mex 1993; 50:32-38.
9. Ross JA, Davics SM, Potter JD, Robinson LL. Epidemiology of childhood leukaemia, with a focus on infants. Epidemiol Rev 1994;16:243-272.
10. Ramot B, Madrath Y. Hypothesis: The environment is a major determinant of the immunological sub-type of lymphoma and acute lymphoblastic leukaemia in children. Brit J Hematol 1982;52:183-189.
11. Setwart A. Aetiology of childhood malignancies. Br Med J 1961;12:452-460.
12. Bathia S, Neglia JP. Epidemiology of childhood acute myelogenous leukemia. J Pediatr Hematol Oncol 1995;17:94-100.

13. Savitz DA, Jianhua Chen. Parental occupation and childhood cancer. Review of epidemiologic studies. *Environ Health Perspect* 1990;88:325-337.
14. O'Leary LM, Hicks AM, Peters JM, London S. Parental occupational exposures and risk of childhood cancer: a review. *Am J Ind Med* 1991;20:17-35.
15. Miller RW. Special Susceptibility of the child to certain radiation-induced cancers. *Environ Health Perspect* 1995;103 (Suppl 6):41-44.
16. Robison LL. Down syndrome and leukemia. *Leukemia* 1992;6(supl):5-7.
17. Mili F, Khoury M, Flanders WD, Greenberg RS. Risk of childhood cancer for infants with birth defects. I. A record-linkage study, Atlanta, Georgia, 1968-1988. *Am J Epidemiol* 1993; 137:629-638.
18. Mili F, Lynch CF, Khoury MJ, Flanders WD, Edmonds LD. Risk of childhood cancer for infants with birth defects. II. A record-linkage study, Iowa, 1983-1989. *Am J Epidemiol* 1993: 137:639-644.
19. Linet MS. Genetic Factors. En : *The leukemias: Epidemiologic aspects*. Oxford: Oxford University Press, 1985;79-122
20. Avet-Loiseau H, Mechinaud F, Harousseau JL. Clonal hematologic disorders in Down syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 17:19-24.
21. Salama Gomez. Citogenética y cáncer en *Genética y cáncer*. *Gac Med Mex* 1992: 128 (2): 107-123
22. Poplack GD. Acute lymphoblastic leukemia. En Pizzo AP, Poplack GD. eds. *Principles and practice of pediatric oncology*. Philadelphia: JB Lippincott, 1997; 409-362.
23. Papas TS, Watson DK, Sacchi N, Fujiwara S, Seth AK, Fisher RJ, y cols. ETS family of genes in leukemia and Down syndrome. *Am J Med Genet* 1990;Suppl 7:251-61
24. MacMahon. Is acute lymphoblastic leukemia in children virus-related? *Am J Epidemiol* 1992;136:916-924
25. Carbone D. Smoking and cancer. *Am J Med* 1992; 93(Suppl 1A):13-17.
26. Jonh EM, Savitz DA, Sandler DP. Prenatal exposure to parent's smoking and childhood cancer. *Am J Epidemiol* 1991;133:123-132.
27. Brown LM, Gibson R, Blair A, Burmeister LF, Schuman LM, Cantor KP, Fr mení JF Jr. Smoking and risk of leukemia. *Am J Epidemiol* 1992 Apr; 135(7):763-8

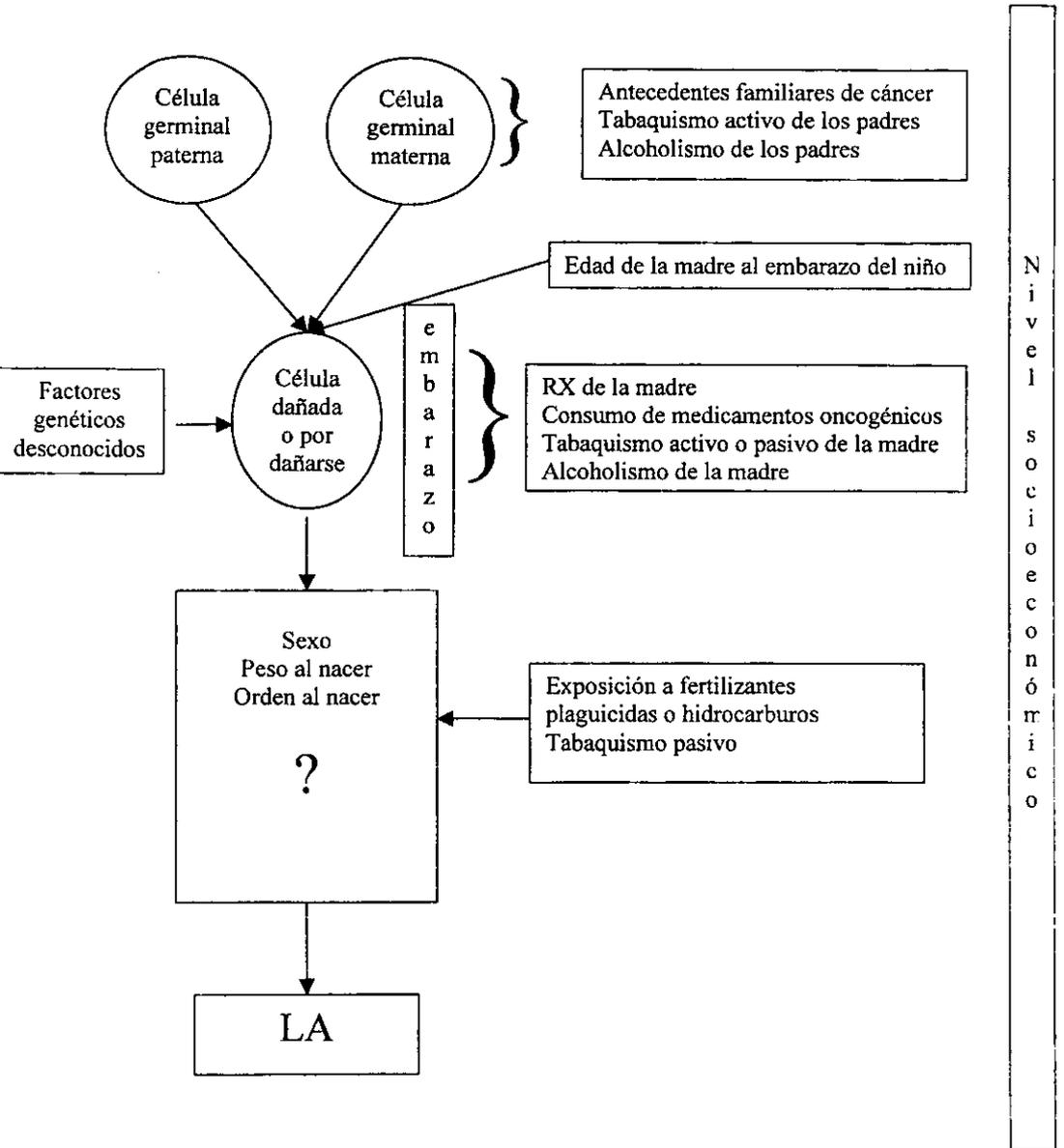
28. Linet MS, McL ghlin JK, Hsing AW, Wacholder S, Co Chien HT, Schuman LM, Bjelke E, Blot WJ, Cigarette smoking and leukemia: results from the Lutheran Brotherhood Cohort Study. *Cancer Cases Control* 1991 Nov; 2(6):413-7
29. Siegel M. Smoking and leukemia: evaluation of a causal hypothesis. *Am J Epidemiol* 1993; 138:1-9.
30. Van Duijn CM, van Steensel-Moll HA, Coebergh JW, van Zanen GE. Risk factors for childhood acute non-lymphocytic leukemia: An association with maternal alcohol consumption during pregnancy? *Cancer Epidemiol Biomarkers & Prev* 1994; 3:457-460.
31. Kilpatrick SJ Jr. Re: "Prenatal exposure to parents' smoking and childhood cancer." (Letter). *Am J Epidemiol* 1992; 135:712.
32. Witorsh P, Wu JM, LeVois ME. Re: "Prenatal exposure to parents' smoking and childhood cancer." (Letter). *Am J Epidemiol* 1992; 135:713.
33. Lee PN. Re: "Prenatal Exposure to parents' smoking and childhood cancer". comment *Am J Epidemiol* 1992;135(6):713-4
34. Landau E. Re: "Prenatal exposure to parents' smoking and childhood cancer." (Letter). *Am J Epidemiol* 1993; 137:1282.
35. Schwartzbaum JA, George SL, Pratt CB, Davis B. An Exploratory study of environmental and medical factors potentially related to childhood cancer. *Med Ped Oncol* 1991; 19:115-121.
36. Pershagen G, Ericson A, Otterblad-Olausson. Maternal smoking in pregnancy does it increase the risk of childhood cancer? *Int J Epidemiol* 1992; 21:1-5.
37. Klebanoff MA, Clemens JD, Read JS. Maternal smoking during pregnancy and childhood cancer. *Am J Epidemiol* 1996; 144:1028-1033.
38. Adami J, Nyrén O, Bergström R, Ekbohm A, Engholm G, Englund A, Glimelius B. Smoking and the risk of leukemia, lymphoma, and multiple myeloma (Sweden). - *Cancer Causes Control* 1998 Jan; 9(1):49-56
39. Brondum J, Shu XO, Steinbuch M, Severson RK, Potter JD, Robison LL, Parental cigarette smoking and the risk of acute leukemia in children. *Cancer* 1999 Mar; 85(6):1380-8
40. Trédaniel J, Boffetta P, Little J, Saracci R, Hirsch A, Exposure to passive smoking during pregnancy and childhood, and cancer risk: the epidemiological evidence. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1994 Jul; 8(3):233-55
41. Anne Charlton. Children and passive smoking: A Review. *The journal of family Practice*, 1994;38:267-273

42. Gidding S, Morgan W, Perry C, Isabel Jones, J, Bricker T. Active and passive tobacco exposure: A serious Pediatric health problem. *Circulation* 1994;90; (5): 2581-90
43. Bleyer A. Impact of childhood cancer on the United States and the world. *Child health 2000: 2nd world congress and exposition, Vancouver, Canada, May 30-June 3, 1995; Concurrent conferences on hematology-oncology, "Challenges in childhood cancer and blood diseases". J Pediatr Hematol Oncol* 1996;18:5.
44. González-Llaven J. Costos del tratamiento de la leucemia aguda. *Rev Invest Clin* 1997; 48 (Supl 1): 104-106.
45. Infante C, Schlaepfer L. Las variables socioeconómicas en la investigación en salud pública en México. *Salud Pública Mex* 1994; 36:364-373.
46. Bronfman M, Guiscafré H, Castro V, Castro R, Gutiérrez G. II. La medición de la desigualdad: una estrategia metodológica, análisis de las características socioeconómicas de la muestra. *Arch Invest Med (Mex)* 1988; 19:351-360.
47. Rothman K, Greenland S. *Approaches to Statistical Analysis in Modern Epidemiology Second Edition* Lippincott-Raven 1998,183-199
48. Roman, E., Watson, A., Beral, V., Buckle, S., Bull, D., Baker, K., Ryder, H. & Barton, C. Case-Control study of leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma among children aged 0-4 years living in west Berkshire and North Hampshire health districts. *Br. Med. J.*, 1993,306, 615,-621
49. Cnattingius, S., Zack, M.M., Ekblom, A., Gunnarskog, J., Kreuger, A., Linet, M. & Adami, H.O. Prenatal and neonatal risk factors for childhood lymphatic leukaemia. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1995,87,908-914
50. Cnattingius S., Zack, M., Ekblom, A., Gunnarskog, J., Linet, M. & Adami, H.O. Prenatal and neonatal risk factors for childhood acute Lymphoblastic leukaemia. *Arch. Environ. Health*, 1995,51,242-244
51. Shu, X.O., Gao, Y.T., Brinton, L.A., Linet, M.S., Tu, J.T., Zheng W. & Fraumeni, J.F., Jr. A population-based case-control study of childhood leukemia in Shanghai. *Cancer*, 1988,62,635-644
52. Shu, X.O., Ross, J.A., Pandengrass, T.W., Reaman, G.H., Lampkin, B. & Robinson, L.L.. Parental alcohol consumption, cigarette smoking and risk of infant leukemia: a children's Cancer Group Study. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1996,88,24-31

53. Sorahan, T. Lancashire, R., Prior, P., Peck, I. & Stewart, A. Childhood cancer and parental use of alcohol and tobacco. *Ann Epidemiol.*, 1995,5,354-359
54. Magnani, G., Luzzatto, L. & Terracini, B. Parental occupation and other environmental factors in the etiology of leukaemias and non-Hodgkin's lymphomas in childhood: a case-control study. *Tumori*, 1990,76,413-419
55. Urquhart, J.D., Black, R.J., M.J., Sharp, L., Maxwell, M., Eden O.B. & Jones, D.A. (1991) Case-Control study of Leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in children in Caithness The Dounreay nuclear installation. *Br. Med. J.*, 302, 687-692
56. McKinney, P.A. & Stiller, C.A. (1986) Maternal Smoking during pregnancy and the risk of childhood cancer (letter). *Lancet*, ii, 519
57. McKinney, P.A., Carwright, R.A., Saiu, J.M., Mann, J.A. & Stiller, C.A., Draper, G.J., Hartley, A.L., Hopton, P.A., Birch, J.M. Waterhouse, J.A., & Jhonston, H.E. (1987) The inter-Regional Epidemiological Study of Childhood Cancer (IRESCC: a case-control study of Childhood Cancer leukaemia and lymphoma. *Arch. Dis. Child.*, 62, 279-287
58. Van Steensel-Moll, H.A., Valkenburg, H.A., Vandembroucke, J.P. & van Zanen, G.E. (1985) Are maternal fertility problems related to childhood leukaemia? *Int. J. Epidemiol.*, 14,555-650
59. Buckley, J.D., Hobbie, W.I., Ruccione, K., Sather, H.n., Woods, W.g. & Hammond, G.D. (1986) Maternal smoking during pregnancy and the risk of childhood cancer (letter). *Lancet*, ii, 519-520
60. Nishi, M. Mivake, H. (1989) A case-control study of non-Tcell acute lymphoblastic leukaemia of children in Hokkaido, Japan. *J. Epidemiol. Común. Health*, 43, 352-355
61. Severson, R.K., Buckley, J.D., Woods, W.G., Benjamin, D. & Robinson, L.L. (1993) Cigarette smoking and alcohol consumption by parent of children with acute myeloid leukaemia: an analysis within morphological subgroups- a report from the childrens Cancer Group. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2,433-439
62. Stjernfeldt, M., Lidsten, J., Berglund, K. & Ludvigsson, J. (1986a) Maternal Smoking during pregnancy and risks of childhood cancer *Lancet*, I, 1350-1352
63. Neutel, J.C. & Buck, C. (1971) Effect of smoking during pregnancy on the risk of cancer in children. *J. Natl. Cancer Inst.*, 47, 59-63
64. Ji, bT., Shu, X.O., Linet, M.S., Zheng, W., Wacholder, S., Gao, Y.T., Ying, D.M. & Jin, F. (1997) Paternal cigarette smoking and the risk of childhood cancer among offspring of non-smoking mothers. *J. Natl. Cancer Inst.*, 89, 238-244

65. Smith MA, Gloeckler RLA, Gurney JG, Ross JA. Leukemia. In Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR (eds). Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program 1975-1995, National Cancer Institute, SEER program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999:17-34.
66. Greaves MF. Speculations on the cause of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1988; 2:120-125.
67. Lo Coco F, Pisegna S, Diverio D. The AML1 gene: a transcription factor involved in the pathogenesis of myeloid and lymphoid leukemias. *Haematologica* 1997 May; 82(3):364-70.
68. Little J. Lifestyle. In *Epidemiology of childhood cancer*. Lyon: IARC Scientific Publications No. 149 1999; 242-278.
69. Rothman K, Greenland S. *Approaches to Statistical Analysis in Modern Epidemiology* Second Edition Lippincott-Raven 1998, 141-149
70. Graves M. Molecular genetics, natural history and demise of childhood leukaemia. *Eur J Cancer* 1999; 35:1941-1953.
71. Lanza C, Volpe G, Basso G, Gottardi E, Perfetto F, Cilli V, Spinelli M, Ricotti E, Guerrasio A, Madon E, Saglio G. The common TEL/AML1 rearrangement does not represent a frequent event in acute lymphoblastic leukaemia occurring in children with Down syndrome. *Leukemia* 1997 Jun; 11(6):820-1.

Figura 1



Cuadro 1 Población de estudio clasificada por tipo de leucemia y cariotipo

| | Total | Tipo de leucemia aguda | | | | Controles N = 57 |
|---------------------|-----------|------------------------|---------------|----------|----------|------------------|
| | | Casos N = 27 | | N(%) | | |
| | 84 | N(%) | N(%) | N(%) | Total | Sin Leucemia |
| Cariotipo | Población | Linfoblástica | Mieloblástica | | 27(100) | 57(100) |
| | 84(100) | 22(81.5) | 5(18.5) | | | |
| Trisomía 21 regular | 71(84.52) | 20(90.9) | 5(100) | 25(92.5) | 46(80.7) | |
| Mosaico | 6(7.14) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 6(10.5) | |
| Traslocación | 7(8.33) | 2(9.1) | 0(0) | 2(7.5) | 5(8.8) | |

Cuadro 2A Resultados del análisis simple y bivariado variables de control

| | Casos 27 | | Control 57 | | Asociación | |
|---|----------|----------|------------|-----------|------------|--------|
| | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | RM | IC 90% |
| Sexo masculino | 14(51.9) | 31(54.4) | 0.90 | 0.42-1.95 | | |
| Ser primogénito | 5(18.5) | 19(33.3) | 0.45 | 0.18-1.16 | | |
| Edad de la madre concepción > 35 años | 13(48.1) | 14(24.6) | 2.85 | 1.27-6.47 | | |
| Nivel socioeconómico alto | 1(3.7) | 5(8.8) | 0.18 | 0.03-1.26 | | |
| Nivel socioeconómico medio | 14(51.9) | 41(71.9) | 0.31 | 0.13-0.74 | | |
| *Nivel socioeconómico bajo | 12(44.4) | 11(19.3) | 1 | 1 | | |
| Antecedentes familiares de cáncer | 17(63.0) | 27(47.4) | 1.89 | 0.86-4.15 | | |
| Exposición del niño a fertilizantes insecticidas o derivados del petróleo | 11(42.3) | 11(19.3) | 3.07 | 1.30-7.21 | | |
| Radiación de la madre al embarazo | 3(11.5) | 4(7.0) | 1.73 | 0.46-6.48 | | |
| Exposición a medicamentos oncogénicos durante embarazo | 0(0.0) | 0(0.0) | NC | NC | | |
| Alcoholismo del padre antes del embarazo | 22(81.5) | 30(63.2) | 2.57 | 1.01-6.52 | | |
| Alcoholismo de la madre antes del embarazo | 13(48.1) | 28(49.1) | 0.96 | 0.45-2.08 | | |
| Alcoholismo de la madre durante el embarazo | 2(7.4) | 4(7.0) | 1.06 | 0.24-4.65 | | |
| Alcoholismo de la madre durante la lactancia | 1(3.7) | 0(0) | NC | NC | | |

• Categoría de referencia

• NC = No Calculado

Cuadro 2A Resultados del análisis simple y bivariado variables de control

| | Casos 27 | | Control 57 | | Asociación | |
|---|----------|----------|------------|-----------|------------|--------|
| | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | RM | IC 90% |
| Sexo masculino | 14(51.9) | 31(54.4) | 0.90 | 0.42-1.95 | | |
| Ser primogénito | 5(18.5) | 19(33.3) | 0.45 | 0.18-1.16 | | |
| Edad de la madre concepción > 35-años | 13(48.1) | 14(24.6) | 2.85 | 1.27-6.47 | | |
| Nivel socioeconómico alto | 1(3.7) | 5(8.8) | 0.18 | 0.03-1.26 | | |
| Nivel socioeconómico medio | 14(51.9) | 41(71.9) | 0.31 | 0.13-0.74 | | |
| *Nivel socioeconómico bajo | 12(44.4) | 11(19.3) | 1 | 1 | | |
| Antecedentes familiares de cáncer | 17(63.0) | 27(47.4) | 1.89 | 0.86-4.15 | | |
| Exposición del niño a fertilizantes insecticidas o derivados del petróleo | 11(42.3) | 11(19.3) | 3.07 | 1.30-7.21 | | |
| Radiación de la madre al embarazo | 3(11.5) | 4(7.0) | 1.73 | 0.46-6.48 | | |
| Exposición a medicamentos oncogénicos durante embarazo | 0(0.0) | 0(0.0) | NC | NC | | |
| Alcoholismo del padre antes del embarazo | 22(81.5) | 39(63.2) | 2.57 | 1.01-6.52 | | |
| Alcoholismo de la madre antes del embarazo | 13(48.1) | 28(49.1) | 0.96 | 0.45-2.08 | | |
| Alcoholismo de la madre durante el embarazo | 2(7.4) | 4(7.0) | 1.06 | 0.24-4.65 | | |
| Alcoholismo de la madre durante la lactancia | 1(3.7) | 0(0) | NC | NC | | |

- Categoría de referencia
- NC = No Calculado

Cuadro 2 B Análisis básico de variables continuas

| | Casos | | | Controles | | | p |
|----------------------------------|---------|----------------|-----------------|-----------|----------------|-----------------|-------|
| | Mediana | Amplitud media | Suma Amplitudes | Mediana | Amplitud media | Suma Amplitudes | |
| Edad niño meses | 111.0 | 43.41 | 1172.00 | 103.0 | 42.07 | 2398.00 | 0.814 |
| Edad madre al embarazo años | 34.0 | 51.00 | 1377.00 | 30.0 | 38.47 | 2193.00 | 0.028 |
| Peso del niño al nacimiento grs. | 2750.0 | 45.31 | 1223.50 | 2597.5 | 40.40 | 2262.50 | 0.384 |

Cuadro 2 C Análisis básico de variables continuas

| | Casos | | | Controles | | | p |
|-------------------------------|---------|----------------|-----------------|-----------|----------------|-----------------|-------|
| | *Media | Amplitud media | Suma Amplitudes | *Media | Amplitud media | Suma Amplitudes | |
| Antes del embarazo | | | | | | | |
| Tabaquismo activo del padre | 27209.5 | 47.89 | 1293.00 | 20702.1 | 39.95 | 2277.00 | 0.161 |
| Tabaquismo activo de la madre | 2775.1 | 43.30 | 1169.00 | 2954.1 | 42.12 | 2401.00 | 0.822 |
| Alcoholismo del padre | 184.5 | 51.80 | 1398.50 | 110.5 | 38.70 | 2171.50 | 0.015 |
| Posterior al nacimiento | | | | | | | |
| Tabaquismo pasivo del niño | 9223.5 | 46.17 | 1108.00 | 3370.7 | 38.07 | 2132.00 | 0.070 |

* Nota: se presenta la media ya que la mediana es 0 cero para todos los grupos y se utilizó la U de Mann Whitney porque no cumple con un comportamiento semejante a la curva normal

Cuadro 3 Resultados del análisis simple y bivariado para tabaquismo

| | Abreviado | Casos | | Controles | | Asociación | |
|--|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|--|
| | | N (%) | N % | N % | RM | IC 90% | |
| Tabaquismo activo del niño | TAN | 0 (0.0) | 0 (0.0) | NC | NC | NC | |
| Tabaquismo activo del padre antes del embarazo | TAPA | 21 (91.3) | 39 (75.0) | 3.50 | 0.93-13.17 | | |
| Tabaquismo activo del padre 1 año antes del embarazo | TAPIA | 17 (70.8) | 31 (60.8) | 1.57 | 0.65-3.76 | | |
| Tabaquismo activo del padre durante el embarazo | TAPD | 2 (7.7) | 3 (5.3) | 1.50 | 0.32-7.10 | | |
| Tabaquismo activo del padre después del embarazo | TAPP | 12 (52.2) | 32 (62.7) | 0.65 | 0.28-1.49 | | |
| Tabaquismo activo de la madre antes del embarazo | TAMA | 14 (51.9) | 31 (54.4) | 0.90 | 0.42-1.95 | | |
| Tabaquismo activo de la madre 1 año antes del embarazo | TAM1A | 9 (33.3) | 21 (38.2) | 0.81 | 0.36-1.82 | | |
| Tabaquismo activo de la madre durante el embarazo | TAMD | 2 (7.7) | 3 (5.3) | 1.50 | 0.32-7.10 | | |
| Tabaquismo activo de la madre durante la lactancia | TAML | 1 (3.8) | 0 (0.0) | NC | NC | | |
| Tabaquismo activo de la madre después del embarazo | TAMP | 6 (24.0) | 16 (28.1) | 0.81 | 0.32-2.01 | | |
| Tabaquismo pasivo del niño | IPN | 10 (41.7) | 12 (21.4) | 2.62 | 1.10-6.23 | | |
| Tabaquismo pasivo del padre antes del embarazo | TPPA | 9 (40.9) | 14 (34.1) | 1.34 | 0.55-3.27 | | |
| Tabaquismo pasivo del padre durante el embarazo | TPPD | 7 (31.8) | 9 (22.0) | 1.66 | 0.63-4.40 | | |
| Tabaquismo pasivo del padre después del embarazo | TPPP | 7 (31.8) | 9 (22.0) | 1.66 | 0.63-4.40 | | |
| Tabaquismo pasivo de la madre antes del embarazo | TPMA | 8 (32.0) | 27 (48.2) | 0.51 | 0.22-1.16 | | |
| Tabaquismo pasivo de la madre durante el embarazo | TPMD | 9 (36.0) | 22 (39.3) | 0.87 | 0.38-1.97 | | |
| Tabaquismo pasivo de la madre durante la lactancia | TPML | 4 (15.4) | 10 (18.2) | 0.82 | 0.28-2.37 | | |
| Tabaquismo pasivo de la madre después del embarazo | TPMP | 4 (16.0) | 21 (38.2) | 0.31 | 0.11-0.84 | | |

• NC = No Calculado

Cuadro 4 Resultados del análisis estratificado para tabaquismo pasivo del niño

| | Casos | | Control | | Asociación | | Asociación Ajustado | |
|---|----------|----------|---------|------------|------------|-----------|---------------------|--------|
| | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | RM | IC 90% | RM | IC 90% |
| Sexo masculino | 6(46.2) | 5(16.7) | 4.286 | 1.90-16.32 | 2.59 | 1.09-6.14 | | |
| Sexo femenino | 4(36.4) | 7(26.9) | 1.551 | 0.35-6.98 | | | | |
| Ser primogénito | 3(60.0) | 7(38.9) | 2.357 | 0.31-17.85 | 3.30 | 1.30-8.37 | | |
| No ser primogénito | 7(36.8) | 5(13.2) | 3.850 | 1.02-14.47 | | | | |
| Edad de la madre concepción ≥ 35 años | 6(50.0) | 2(14.3) | 6.000 | 0.99-39.18 | 2.64 | 1.08-6.49 | | |
| Edad de la madre a la concepción < 35 años | 4(33.3) | 10(23.8) | 1.600 | 0.40-6.45 | | | | |
| Nivel socioeconómico alto | 1(100.0) | 0(0) | NC | NC | 1.87 | 0.75-4.64 | | |
| Nivel socioeconómico medio | 5(45.5) | 8(20.0) | 3.333 | 0.81-13.75 | | | | |
| Nivel socioeconómico bajo | 4(33.3) | 4(36.4) | .875 | 0.16-4.87 | | | | |
| Con antecedentes familiares de cáncer | 6(42.9) | 7(25.9) | 2.143 | 0.55-8.39 | 2.52 | 1.08-6.02 | | |
| Sin antecedentes familiares de cáncer | 4(40.0) | 5(17.2) | 3.200 | 0.65-15.70 | | | | |
| Con exposición del niño a fertilizantes insecticidas o derivados del petróleo | 3(27.3) | 3(27.3) | 1.000 | 0.15-6.53 | 2.69 | 1.11-6.54 | | |
| Sin exposición a fertilizantes insecticidas o derivados del petróleo | 7(53.8) | 9(20.0) | 4.667 | 1.26-17.34 | | | | |
| Con radiación de la madre al embarazo | 1(50.0) | 0(0) | NC | NC | 2.30 | 0.94-5.65 | | |
| Sin radiación de la madre al embarazo | 9(40.9) | 12(23.1) | 2.308 | 0.79-6.71 | | | | |
| Con alcoholismo del padre antes del embarazo | 8(40.0) | 9(25.0) | 2.000 | 0.62-6.45 | 2.42 | 1.01-5.80 | | |
| Sin alcoholismo del padre antes del embarazo | 2(50.0) | 3(15.0) | 5.667 | 0.56-57.23 | | | | |
| Con alcoholismo de la madre antes del embarazo | 4(33.3) | 5(18.5) | 2.200 | 0.47-10.30 | 2.67 | 1.12-6.39 | | |
| Sin alcoholismo de la madre antes del embarazo | 6(50.0) | 7(24.1) | 3.143 | 0.76-12.95 | | | | |
| Con alcoholismo de la madre durante el embarazo | 0(0) | 2(50.0) | NC | NC | 3.23 | 1.31-7.96 | | |
| Sin alcoholismo de la madre durante el embarazo | 10(43.5) | 10(19.2) | 3.231 | 1.10-9.46 | | | | |
| Con alcoholismo de la madre durante la lactancia | 1(100.0) | 0(0) | NC | NC | 2.82 | 1.17-6.76 | | |
| Sin alcoholismo de la madre durante la lactancia | 10(43.5) | 12(21.4) | 2.821 | 0.99-8.00 | | | | |

• RM crudo para tabaquismo pasivo del niño 2.6190

• NC = No Calculado

Cuadro 5 Resultados del análisis estratificado para tabaquismo activo del padre antes del embarazo

| | Casos | | Control | | Asociación | | Asociación Ajustado | |
|---|-----------|----------|---------|------------|------------|-------------|---------------------|--|
| | N (%) | N (%) | RM | IC 90% | RM | IC 90% | | |
| Sexo masculino | 12(92.3) | 22(75.9) | 3.818 | 0.42-34.81 | 3.50 | 0.93 -13.19 | | |
| Sexo femenino | 9(90.0) | 17(73.9) | 3.176 | 0.33-30.62 | | | | |
| Ser primogénito | 4(100.0) | 15(88.2) | NC | NC | 4.32 | 1.11-16.90 | | |
| No ser primogénito | 17(89.5) | 24(68.6) | 3.896 | 0.76-19.88 | | | | |
| Edad de la madre concepción > 35 años | 11(91.7) | 10(76.9) | 3.300 | 0.29-37.10 | 3.39 | 0.87-13.23 | | |
| Edad de la madre a la concepción < 35 años | 10(90.9) | 29(74.4) | 3.448 | 0.39-30.43 | | | | |
| Nivel socioeconómico alto | 1(100.0) | 4(80.0) | NC | NC | 3.67 | 0.93-14.50 | | |
| Nivel socioeconómico medio | 10(90.9) | 27(75.0) | 3.333 | 0.37-29.77 | | | | |
| Nivel socioeconómico bajo | 10(90.9) | 8(72.7) | 3.750 | 0.33-43.31 | | | | |
| Con antecedentes familiares de cáncer | 15(100.0) | 19(73.1) | NC | NC | 3.08 | 0.85-11.12 | | |
| Sin antecedentes familiares de cáncer | 6(75.0) | 20(76.9) | .900 | 0.14-5.68 | | | | |
| Con exposición del niño a fertilizantes insecticidas o derivados del petróleo | 9(90.0) | 7(63.6) | 5.143 | 0.47-56.90 | 3.82 | 0.97-14.99 | | |
| Sin exposición a fertilizantes insecticidas o derivados del petróleo | 11(91.7) | 32(78.0) | 3.094 | 0.35-27.28 | | | | |
| Con radiación de la madre al embarazo | 2(100.0) | 2(50.0) | NC | NC | 3.29 | 0.89-12.16 | | |
| Sin radiación de la madre al embarazo | 18(90.0) | 37(77.1) | 2.676 | 0.54-13.37 | | | | |
| Con alcoholismo del padre antes del embarazo | 18(90.0) | 30(83.3) | 1.800 | 0.33-9.89 | 2.83 | 0.74-10.81 | | |
| Sin alcoholismo del padre antes del embarazo | 3(100.0) | 9(56.3) | NC | NC | | | | |
| Con alcoholismo de la madre antes del embarazo | 11(100.0) | 19(76.0) | NC | NC | 0.17 | 0.08 - 0.32 | | |
| Sin alcoholismo de la madre antes del embarazo | 10(83.3) | 20(74.1) | 1.750 | 0.31-10.02 | | | | |
| Con alcoholismo de la madre durante el embarazo | 1(100.0) | 3(100.0) | NC | NC | 0.08 | 0.04-0.15 | | |
| Sin alcoholismo de la madre durante el embarazo | 20(90.9) | 36(73.5) | 3.611 | 0.74-17.64 | | | | |
| Con alcoholismo de la madre durante la lactancia | 0(0) | 0(0) | NC | NC | NC | | | |
| Sin alcoholismo de la madre durante la lactancia | 21(91.3) | 39(75.0) | 3.500 | 0.72-17.00 | | | | |

• NC = No Calculado

Cuadro 6 Análisis de tendencias para el tabaquismo

| | RM | IC90% |
|---|--------------|----------------|
| Tabaquismo pasivo del niño | | |
| Más de 10 al día | 2.69 | 0.95-7.66 |
| De 6 a 10 al día | 3.14 | 0.56-17.56 |
| De 1 a 5 al día | 2.10 | 0.43-10.21 |
| Menos de 1 al día | NC | |
| Chi de tendencias | 3.348 | P=0.067 |
| Tabaquismo activo del padre antes del embarazo | | |
| Más de 10 al día | 4.52 | 1.16-17.60 |
| De 6 a 10 al día | 0.01 | 0.00-1.9E+16 |
| De 1 a 5 al día | 8.00 | 1.47 -43.59 |
| Menos de 1 al día | 4.57 | 0.92 -22.82 |
| Chi de tendencias | 2.15 | P=0.14 |

Cuadro 7 Análisis de regresión logística para el tabaquismo pasivo del niño

| | RM | IC90% |
|---|------|------------|
| Tabaquismo pasivo del niño | 2.63 | 1.00-6.89 |
| Antecedentes familiares de cáncer | 1.32 | 0.52-3.32 |
| Edad de las madre mayor a 35 años | 3.98 | 1.53-10.35 |
| Exposición a fertilizantes, insecticidas o derivados del petróleo | 4.03 | 1.50-10.79 |
| Alcoholismo del padre antes del embarazo | 2.28 | 0.75-6.93 |

Cuadro 8 Análisis de regresión logística para el tabaquismo activo del padre antes del embarazo

| | RM | IC90% |
|---|------|------------|
| Tabaquismo activo del padre antes del embarazo | 3.05 | 0.70-13.30 |
| Antecedentes familiares de cáncer | 1.74 | 0.66-4.58 |
| Edad de las madre mayor a 35 años | 4.57 | 1.69-12.38 |
| Exposición a fertilizantes, insecticidas o derivados del petróleo | 4.26 | 1.51-12.01 |
| Alcoholismo del padre antes del embarazo | 2.19 | 0.63-7.66 |

Cuadro 9 Análisis de regresión logística para el tabaquismo pasivo del niño categorizado

| Tabaquismo pasivo del niño | RM | IC90% |
|---|------|------------|
| más de 10 cigarrillos al día | 2.92 | 0.89-9.55 |
| De 6 a 10 al día | 4.62 | 0.66-32.19 |
| De 1 a 5 al día | 1.38 | 0.24-7.80 |
| Menos de 1 al día | NC | NC |
| Antecedentes familiares de cáncer | 1.38 | 0.54-3.53 |
| Edad de las madre mayor a 35 años | 3.90 | 1.48-10.28 |
| Exposición a fertilizantes, insecticidas o derivados del petróleo | 4.61 | 1.64-12.92 |
| Alcoholismo del padre antes del embarazo | 2.30 | 0.75-7.06 |

• NC = No Calculado

Cuadro 10 Análisis de regresión logística para el tabaquismo activo del padre antes del embarazo categorizado

| Tabaquismo activo del padre antes del embarazo | RM | IC90% |
|---|------|--------------|
| Más de 10 al día | 4.08 | 0.88-19.01 |
| De 6 a 10 al día | 0.02 | 0.00-6.4E+16 |
| De 1 a 5 al día | 8.81 | 1.35-57.23 |
| Menos de 1 al día | 3.09 | 0.55-17.36 |
| Antecedentes familiares de cáncer | 1.62 | 0.60-4.37 |
| Edad de las madre mayor a 35 años | 4.27 | 1.54-11.88 |
| Exposición a fertilizantes, insecticidas o derivados del petróleo | 4.34 | 1.46-12.91 |
| Alcoholismo del padre antes del embarazo | 2.33 | 0.64-8.46 |

Cuadro 11. Autores que han estudiado la relación entre tabaco y leucemia

| Ref | Autor | Exposición | Período al embarazo | Tipo de leucemia | RR |
|-------|----------------------------------|----------------------|------------------------|------------------|-------------------|
| 48 | Roman et al., 1993 | Madre | Durante | L y NHL | 0.5 |
| 30 | Van Duijn et al., 1994 | Madre | Durante | ANLL | 0.6 |
| 49 | Chatungius et al., 1995a | Madre | Durante | LAL LMA | 0.7 1.8 |
| 37 | Klebanoff et al., 1996 | Madre | Durante | L | 0.8 |
| 51,52 | Shu et al., 1988 y 1996 | Padre Madre Padre | Cualquier Antes | L LLA LLA | 0.9 0.8 1.6 |
| 7 | Fajardo-Gutiérrez et al., 1993a | Madre Padre | Durante Cualquier | L L | 0.9 1.2 |
| 53 | Sorahan et al., 1995 | Madre Padre | Durante Después | L LAL | 0.9 1.2 |
| 54 | Magnani et al., 1990 | Madre Padre | Durante Antes | ANLL LAL | 2.0 0.9 |
| 36 | Pershagen et al., 1992 | Madre | Durante | LHT | 1.0 |
| 55 | Urquhart et al., 1991 | Madre | Durante | L y NHL | 1.0 |
| 56,57 | McKinney & Stiller, y 1986; 1987 | Madre | Durante | L | 1.0 |
| 58 | Van Steensel-Moll et al., 1985 | Madre | Durante | LLA | 1.0 |
| 59 | Bucklev et al., 1986 | Madre | Durante | LAL | 1.0 |
| 60 | Nishi & Mivake, 1989 | Madre | Durante | LAL | 1.0 |
| 61 | Severson et al., 1993 | Madre Padre | Durante Cualquier | LMA LMA | 1.2 1.0 |
| 62 | Stjerfeldt et al., 1986 | Madre | Durante | ALL | 1.8 |
| 63 | Neutel & Buck, 1971 | Madre | Durante | L | 1.8 |
| 26 | John et al., 1991 | Madre Padre | Durante 1 año antes | LAL LAL | 1.9 1.4 |
| 64 | Ji, et al., 1997 | Padre | Antes | LAL | 3.8 |
| | Flores-Aguilar H 1998-2000 | Padre Niño | Antes | LA | 8.08 4.62 |

Cuadro 12 Compuestos del humo de tabaco informados por la IARC encontrados en el humo de tabaco

| Tipo de compuesto en el humo de tabaco del grupo1 IARC | Amplitud en microgramos/cigarro |
|--|---------------------------------|
| Benceno | (0.05-104) |
| Cadmio | (0-6.67) |
| Arsénico | (0-1.4) |
| Níquel | (0-0.51) |
| Cromo | (0.0002-0.5) |
| 2-naftil-amino | (0.0002-0.022) |
| Cloruro de vimilo | (0.0013-0.0158) |
| 4-amino bifenol | (0.00019-0.005) |
| Berilio | (0-0.0005) |