

11282⁴

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MEDICAS,
ODONTOLOGICAS Y DE LA SALUD
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
INSTITUTO DE DIAGNOSTICO Y REFERENCIA EPIDEMIOLOGICOS

EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR DE LA LEUCEMIA AGUDA EN NIÑOS. FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO EN UNA POBLACION PEDIATRICA CON SINDROME DE DOWN. EVALUACION DE UN MODELO CAUSAL, INTERACCION DE TRES FACTORES.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
**DOCTOR EN CIENCIAS EN EL CAMPO DE
CONOCIMIENTO DE LA CIENCIAS DE LA SALUD Y
CAMPO PRINCIPAL DE ESTUDIOS EN
EPIDEMIOLOGIA CLINICA**

P R E S E N T A :
M. EN C. JUAN MANUEL MEJIA ARANGUERE

TUTOR: DRA. CLARA GORODEZKY

MEXICO, D.F. SEPTIEMBRE DEL 2003.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

PAGINACIÓN DISCONTINUA



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MEDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
INSTITUTO DE DIAGNOSTICO Y REFERENCIA EPIDEMIOLOGICOS**

**EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR DE LA LEUCEMIA AGUDA EN NIÑOS.
FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO EN UNA POBLACION
PEDIATRICA CON SINDROME DE DOWN. EVALUACION DE UN MODELO
CAUSAL, INTERACCION DE TRES FACTORES.**

Tesis que para obtener el grado de Doctor en Ciencias en el Campo de Conocimiento de las Ciencias de la Salud y Campo Principal de Estudios en Epidemiología Clínica, presenta el:

M. en C. Juan Manuel Mejía Aranguré

Tutor:  Dra. Clara Gorodezky

Comité Tutorial:

 Dr. Guillermo Ruiz Argüelles

 Dr. Fabio Salamañca Gómez

 Dra. Nia Cirmen Martínez Gaxeta

México DF, Septiembre del 2003.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Colaboradores: Alacé C, Arenas-Aranda D, Benítez-Aranda H, Bernáldez-Ríos R, del Ángel-Guevara O, Fajardo-Gutiérrez A, Farfán-Canto JM, Flores-Aguilar H, Guevara-Yañez R, Ishikawa A, Juan-Shun L, Mancilla M, Martínez-Avalos A, Medina-Sansón A, Miganjos-Huesca FJ, Ortega-Alvarez M, Ortíz-Alvarez O, Ortíz-Fernández A, Palma-Padilla V, Paredes-Aguilera R, Perales-Arroyo A, Pérez-Saldivar ML, Pérez-Vera P, Robles-Pérez E, Rodríguez-Rivera MJ, Rodríguez-Zepeda MC, Romero-Guzmán L, Vázquez M, Valladares-Salgado A.

Aprobó la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a dilucidar en formato electrónico e imprimir el contenido de este trabajo bibliográfico.

NOMBRE: Juan Manuel Mejía Mangure

FECHA: 13 Noviembre 2003

FIRMA: [Firma]

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

M.C. Juan Manuel Mejía Arangure

Alumno de Doctorado Avanzado
Campo de Estudios Principal
Epidemiología Clínica

Durante la cuadragésima segunda sesión ordinaria del Subcomité Académico del Campo del Conocimiento de Ciencias de la Salud, celebrada el 9 de junio del 2003, mediante el acuerdo AA9-(CS/SCA/SO42/03), aprobado por unanimidad, fue **acreditado su jurado de examen al grado de Doctor** (vigente de julio a diciembre del 2003), integrado por los siguientes académicos:

Presidenta: Dra. Alexandra Carnevale Cantón.
Secretario: Dr. Osvaldo Mutchinick Barringoltz.
1º Vocal: Dra. Clara Gorodezky Lauferman.
2º Vocal: Dra. María del Carmen Martínez García.
3er. Vocal: Dr. Alejandro Mohar Betancourt.
Suplente: Dra. Lizbeth López Carrillo.
Suplente: Dr. Javier Pizzuto Chávez.

El Subcomité aprobó con el acuerdo AA12-(CS/SCA/SO42/03), su solicitud de **graduarse mediante la presentación y defensa de dos artículos**, los cuales deberán ir acompañados de una introducción y sus respectivas conclusiones de conformidad con el numeral 5.2.6.7 del Programa.

Así mismo dado que ha cumplido satisfactoriamente todos los requisitos académicos establecidos en el Programa, el Subcomité autorizó la **presentación de su examen de grado con el acuerdo AA11-(CS/SCA/SO42/03)**

Para que usted pueda realizar los trámites académico-administrativos conducentes a la presentación de su examen fue aprobada su **solicitud de prórroga por un semestre (vigente de julio a diciembre del 2003)** con el acuerdo AA10-(CS/SCA/SO42/03)

Aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

Atentamente
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Ciudad Universitaria, 18 de agosto del 2003

Dr. Luis Felipe Abreu Hernández
Coordinador del Programa

Índice:		
Agradecimientos	-----	5
Fuentes de Financiamiento	-----	6
Introducción	-----	7
Resúmenes	-----	8
Abstract:	-----	9
Antecedentes	-----	10
Marco Conceptual	-----	33
Artículo 1	-----	
Artículo 2	-----	
Discusión y Conclusiones	-----	54

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Agradecimientos.

A mis alumnos: Este trabajo no hubiera podido llevarse a cabo sin la colaboración de cada uno de los estudiantes de maestría y especialidad que participaron en el estudio. A cada uno deseo manifestarles mi más profunda gratitud, a Hilario, mi primer alumno de Maestría, a Eduardo, a Manuel, a Marcela, a Mariño, a Janet y a Alma. Gracias por toda su colaboración y por haberme dado la oportunidad de enseñarles algo en sus diferentes cursos.

Al Departamento de Inmunogenética del INDR: Especialmente a Carmen, Miriam, Ricardo, Sonia, Gaby, Hilario, Manuel y Alejandra. Les agradezco todas las enseñanzas, las notas y el trabajo que compartimos durante todo este tiempo.

A mis profesores: Todos los comentarios que recibí de la Dra. Martínez, el Dr. Salamanca y el Dr. Ruiz-Argüelles, no sólo fueron fundamentales en la realización de este trabajo, sino fueron primordiales en mi formación como investigador. Les agradezco todo su tiempo y sus finísimas atenciones.

A mi tutor: Clarita, sólo puedo estar agradecido por todas las enseñanzas, el tiempo, la dedicación, el ejemplo de cómo se debe trabajar. Tu ejemplo de una persona que ha triunfado en la ciencia me motiva profundamente. Gracias no sólo por todo lo que me enseñaste sino por haberme mostrado que estudiando, luchando e insistiendo, se puede alcanzar grandes cosas en la vida.

A mis amigos: Las palabras de aliento, las muestras de afecto fueron cosas invaluablemente durante todo este tiempo. Amigos como tú Arturo Fajardo, que me has permitido transmitirme cada inquietud, gracias por haberme dado la oportunidad de siempre ser escuchado. A mi gran amigo Manuel, por acompañarme en cada decisión importante que he tomado en la vida. Así mismo te agradezco a ti Paco por todo lo que me has enseñado a lo largo de esta nueva vida que disfruto.

A mi familia: Tengo unos padres maravillosos a los que les agradezco todo el amor y la paciencia que han tenido conmigo. Con todo el amor para mis hermanos: José Avelino, Paty, Oscar, Julio, Jorge, Mayra, Lety, Eduardo, Eréndira, Lorient y Joaquín. Así como a mis hermosos sobrinos: Alejandro, Rogelio, Yahel, Lallio, Nicole y Ximena. Para quienes deseo que esta tesis les sirva de aliento para saber que hay Alguien que nos permite alcanzar todas las metas en la vida. También les agradezco a ustedes, mi queridísimos suegros, por toda la ayuda que tan gentilmente nos brindaron a mi esposa y a mí en los tiempos de prueba.

A mi esposa: Gracias por ser la persona de la que hoy puedo estar tan profundamente enamorado. Gracias por haber estado tan dispuesta a sacrificar los tiempos libres a veces hasta la intimidad de la casa, para poder llevar a cabo mi trabajo. Tú eres la persona que me motiva a anhelar cosas más grandes en la vida, mi anhelo es poder brindarte siempre lo mejor, porque tú eres lo mejor que yo he recibido en la vida. Te agradezco por todo el amor, que me has tenido a mí y ahora a nuestro pequeño bebé que viene en camino. Gracias por amarnos tanto a los dos.

A mi Dios: Señor Jesucristo, te agradezco profundamente por todo lo que pasó en la cruz, te agradezco porque en ese lugar, Tú conseguiste que una vida sin valor y vacía como la mía, encontrara un verdadero sentido para vivir. *"Palabra fiel y digna de ser recibida por todos: que Cristo Jesús vino al mundo para salvar a los pecadores, de los cuales yo soy el primero"* (1^o Timoteo 1:15). Todo lo que soy, tengo y hago te lo debo a Ti *"Porque yo soy el más insignificante de todos los siervos de Dios, que no soy digno de ser llamado Su siervo... Pero por la gracia de Dios soy lo que soy; y Su gracia no ha sido en vano para conmigo..."* (1^o Corintios 15:9-10).

"Por tanto, al Rey de los siglos, Inmortal, Invisible, al Único y Sabio Dios, sea honor y gloria por los siglos de los siglos. Amén"
(1^o Timoteo 1:17).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Fuentes de Financiamiento.

El presente trabajo se realizó gracias al financiamiento del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, con el registro G30670-M.

Así como los financiamientos del Instituto Mexicano del Seguro Social, números: FP-00038/218/415/458/459.

Además de que se contó con reactivos, material de laboratorio, instalaciones y el apoyo humano del Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Introducción.

Estos dos trabajos de investigación forman parte de la línea de investigación del aspirante al grado de Doctor. El primero de ellos establece la necesidad de realizar estudios sobre los factores de riesgo de las leucemias agudas (LA) en niños. Debido a que en los últimos años, este tipo de padecimientos se ha venido incrementado en los niños residentes de la Ciudad de México. El que existan diferencias en las tasas de incidencia, dependiendo de la delegación política en la que se reside, permite considerar que los factores ambientales deben estar jugando un papel importante en el desarrollo de estos padecimientos y que estos factores deben distribuirse de una manera diferente entre la población de la Ciudad de México.

La forma tradicional de buscar los factores de riesgo de la LA no ha aportado resultados efectivos. El comparar la población que desarrolla LA con una población sana, no ha permitido la identificación de los factores ambientales relacionados con la LA.

En el segundo trabajo se puso a prueba el marco conceptual que condujo a la presente tesis. Se compararon niños con susceptibilidad elevada a la LA, uno con la enfermedad y otro sano. Se evaluó si habían estado expuestos a algunos factores ambientales, además del tiempo en que la exposición había ocurrido. A pesar de contar con un tamaño de muestra pequeño comparado con los estudios epidemiológicos actuales, sobre factores de riesgo de la LA en niños, las razones de momios reportadas en este estudio superaron lo previamente publicado. Además de que en este estudio se encontró un gradiente dosis respuesta para el tabaquismo y consumo de alcohol del padre; recalcando que estos factores fueron más importantes en la etapa prenatal del niño que desarrolló LA. Este ha sido el primer trabajo reportado en el mundo, que ha evaluado la participación de los factores ambientales en el desarrollo de LA en una población con síndrome de Down.

Resumen:

Artículo 1. Mejía-Aranguré JM, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Paredes-Aguilera R, Flores-Aguilar H, Martínez-García MC. *Incidencia de las leucemias agudas en niños de la ciudad de México, de 1982 a 1991. Salud Pública Mex 2000; 42:431-437.*

Artículo 2. Mejía-Aranguré JM, Fajardo-Gutiérrez A, Flores-Aguilar H, Martínez-García MC, Salamanca-Gómez F, Palma-Padilla V, Paredes-Aguilera R, Bernáldez-Ríos R, Ortiz-Fernández A, Martínez-Avalos A, Gorodezky C. *Environmental factors contributing to the development of childhood leukemia in children with Down's syndrome. Leukemia 2003, 17:1905-7.*

Objetivos: Artículo 1. Medir la tasa de incidencia de las leucemias agudas (LA) en las diferentes delegaciones políticas del Distrito Federal y evaluar si existe una tendencia significativa en dichos padecimientos en tales delegaciones.

Artículo 2. Evaluar el riesgo del consumo de alcohol y del tabaquismo en la expresión de la leucemia aguda en niños con síndrome de Down.

Material y Métodos: Artículo 1. Estudio longitudinal descriptivo realizado en seis hospitales de la ciudad de México, los cuales atienden a cerca del 97.5% de todos los niños con cáncer en esta ciudad. Los datos se capturaron de 1995 a 1996, y se analizaron en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del IMSS. Para cada delegación se calcularon la tasa de incidencia anual promedio, la tasa estandarizada y la razón estandarizada de morbilidad (REM) con intervalos de confianza al 95% (IC 95%). La tendencia se evaluó con la tasa de cambio promedio.

Artículo 2. Se realizó un estudio de casos y controles. Veinte siete niños con síndrome de Down (SD) y leucemia aguda (LA) y un grupo de 57 niños con SD pero sin leucemia fueron incluidos para su comparación. Se usó un cuestionario estandarizado internacionalmente para obtener la información sobre factores ambientales y del estilo de vida, tales como el consumo de alcohol y tabaquismo.

Resultados: Artículo 1. Se observó una tendencia al incremento en la incidencia de la leucemia aguda linfoblástica (LAL) en cinco delegaciones: Alvaro Obregón, Cuauhtémoc, Gustavo A. Madero, Iztacalco y Venustiano Carranza. En la leucemia aguda mieloblástica (LAM) no se notificaron cambios estadísticamente significativos en la incidencia en ninguna delegación política. Sólo con LAM se encontró una REM significativa y correspondió a la delegación Alvaro Obregón (REM=2.91, IC 95% 1.63-4.80). Las REM más altas se encontraron en el sur y suroeste de la ciudad.

Artículo 2. El consumo de alcohol del padre antes del embarazo se asoció fuertemente al desarrollo de LA (OR=3.26, IC90% 1.20,8.85); el tabaquismo pasivo también presentó un riesgo importante (OR=3.39 IC90% 1.09,10.48). El riesgo para LA en los hijos, cuando los padres fumaban entre uno y seis cigarros por día antes del embarazo, fue de RM = 4.86 (IC90% 1.07,22.00) y cuando fumaban más de seis cigarros, el riesgo fue de 4.25 (IC90% 1.02,17.67).

Conclusiones de estos artículos: Se discutió acerca de la tendencia al incremento de la LAL en la ciudad de México y la necesidad de fortalecer la investigación para buscar los factores de riesgo de este padecimiento, que sean susceptibles de prevenir.

Por otro lado, se señala la importancia de investigar los factores genéticos que inciden en la expresión de las LA.

Abstract 1:

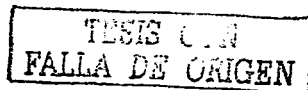
Trend of the acute leukemias in children of the political delegations of the Mexico City, during the period of 1982 to 1991

Objective: To measure the incidence rate of the acute leukemias (AL) in the Distrito Federal political delegations and to evaluate if exist a significant trend in these. **Material and methods:** Descriptive longitudinal study. In every delegation was calculated the average annual incidence rate, the standardized age rate and standardized morbidity rate (SMR) with 95% confidence interval (95% CI). The trend was evaluated with Spearman's r. **Results:** In this study we observed a trend to the increase in the lymphoblastic acute leukemia at the delegations: Alvaro Obregón, Cuauhtémoc, Miguel Hidalgo and Venustiano Carranza. Myeloblastic acute leukemia (MAL) showed increase in Benito Juárez, Coyoacán, Miguel Hidalgo, Tlalpan, Magdalena Contreras, Cuajimalpa and Tlahuac. Only with the MAL was encountered a significant SMR at the Alvaro Obregón delegation SMR 2.91 (95% CI 1.63-4.80). The higher SMR were found in the south and south west of the city. **Conclusions:** The increase in the incidence of the AL was observed only in someone delegations of México city.

Abstract 2:

Environmental factors contributing to the development of childhood leukemia in children with Down's syndrome

The present study evaluates the relation between the susceptibility to develop acute leukemia and several environmental risk factors. Twenty seven children with Down's syndrome (DS) and a acute leukemia (AL) and 57 children with DS but without AL were included for comparison. The study was designed as a case-control. A questionnaire adapted from the National Cancer Institute Questionnaire modules was used to obtain the information on environmental factors, such as smoking and alcohol intake. The consumption by the father of one-five cigarettes/day before the pregnancy leading to the birth of the index child was strongly associated with the risk of developing AL [OR=4.86 (90% CI 1.07,22.0)]. The consumption of one or more alcoholic drinks/week was significantly associated with the risk of expressing AL [OR=3.89 (90% CI 1.26,12.01). An association was found between postnatal passive exposure of the child to tobacco smoke and AL [OR=3.39 (90% CI 1.09,10.48)]. The mother's age was also a risk factor, OR 2.92 (95% CI 1.11,7.66). In conclusion, in Mexican children with DS, the mother's age > 35 years, paternal alcohol ingestion and smoking before pregnancy, as well as postnatal passive exposure of the child to tobacco smoke constitute high risk factors for the expression of AL.



ANTECEDENTES.

Epidemiología Molecular.

El término de epidemiología molecular fue citado por primera vez por Kilbourne en 1973, en un artículo titulado "The Molecular Epidemiology of Influenza" (1) y fuera de la infectología se citó por primera vez en 1977 por Higginson en su trabajo "The role of the Pathologists in Environmental Research and Public Health" (1). Para Shulte la epidemiología molecular surge como un estado evolutivo de la epidemiología, donde ya no sólo será importante identificar los factores de riesgo de las enfermedades, sino que a través de la epidemiología molecular se podrán identificar los mecanismos que conducen al desarrollo de la enfermedad, lo cual desde su punto de vista traerá como consecuencia el surgimiento de nuevas teorías de las enfermedades y con esto se podrán dirigir de forma más certera las maniobras de prevención de las enfermedades en la población (1).

La concepción de Shulte ha provocado reacciones encontradas, algunas a favor (2-15), otras en contra (16-18) y otras que no desechando la epidemiología molecular como una nueva disciplina, la cuestionan y esperan su pronto fortalecimiento (19-23).

En el siguiente cuadro se presentan las definiciones más comunes de la epidemiología molecular.

Autor (es)	Referencia	Definición
Higginson J	Am J Pathol 1977; 86:460-84	"La aplicación de técnicas sofisticadas a los estudios epidemiológicos de material biológico"
Sculte PA	En Shulte PA, Perera FP, eds. San Diego, CA: Academic Press, 1993:3-44.	"La epidemiología molecular es el uso de marcadores biológicos o mediciones biológicas en la investigación epidemiológica"
Tompkins LS	En Miller VL, Kaper JB, Portnoy DA, et al, eds. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1994:63-73.	"La aplicación de la biología molecular a el estudio de la epidemiología de las enfermedades infecciosas"
McMichael AJ	Am J Epidemiol 1994; 140:1-11	"Usando biomarcadores"

		moleculares en la epidemiología"
Groopman JD, Kensler TW, Links JM.	Toxicol Lett 1995; 82-83:763-9.	"La investigación epidemiológica molecular incluye la identificación de asociaciones entre exposición previa a algún agente causal involucrado y los subsiguientes efectos biológicos en un conglomerado de individuos en las poblaciones"
Hall A.	Trop Med Int Health 1996; 1:407-8.	"El análisis de ácidos nucleicos y proteínas en el estudio de los determinantes salud y enfermedad en poblaciones humanas"
Shpilberg O, Dorman JS, Ferrell RE, et al.	J Clin Epidemiol 1997; 50:633-8.	"La epidemiología molecular usa técnicas moleculares para definir la enfermedad y sus estados pre clínicos, para cuantificar exposición y sus efectos biológicos tempranos, y para identificar la presencia de genes de susceptibilidad".
Levin BR, Lipsitch M, Bonhoeffer S.	Science 1999; 283:806-9	"Los objetivos prácticos de la epidemiología molecular son identificar los microparásitos responsables de las enfermedades infecciosas y determinar sus fuentes físicas, sus relaciones biológicas y sus rutas de transmisión, además de

		los genes responsables de su virulencia, antígenos relevantes para el diseño de vacunas y resistencia a drogas"
--	--	---

Fuente: Foxman B, Riley L. Am J Epidemiol 2001; 12:1135-1141 (14).

Para algunos autores lo que diferencia a la epidemiología molecular de otras disciplinas es el aspecto "molecular", el uso de las técnicas de la biología molecular para caracterizar el contenido de ácidos nucleicos y la "epidemiología", el estudio de la distribución y determinantes de la ocurrencia de la enfermedad en poblaciones humanas (14).

Algunas definiciones más laxas señalan que la epidemiología molecular es la incorporación de mediciones moleculares, celulares y otras evaluaciones biológicas dentro de la investigación epidemiológica (1). Por lo que un gran número de investigaciones epidemiológicas pueden caer dentro de este rubro de investigación.

Hay algunas posturas en contra de adoptar a la epidemiología molecular como una nueva disciplina. Esto lo han propiciado en gran medida algunos autores al señalar que la epidemiología molecular es sólo el uso de herramientas moleculares en la investigación epidemiológica (14,16). Esta definición trae consigo el problema de que se considera al aspecto molecular como la sola incorporación de técnicas novedosas en el desarrollo de la investigación epidemiológica, lo que no justificaría el por qué hablar de una nueva disciplina (16). Sin embargo, lo que permite hablar de una nueva disciplina no es sólo las técnicas o herramientas que se aplican a la epidemiología, sino los conceptos que esto trae consigo. Estos conceptos son la dosis interna, dosis efectiva biológicamente, efectos biológicos tempranos así como función y estructura alterada; estos conceptos se operacionalizan a través de diferentes biomarcadores (1). En este sentido los biomarcadores pueden ser divididos en biomarcadores de exposición, efecto y de susceptibilidad (24).

En los estudios que abordan el cáncer los biomarcadores de exposición son los que evalúan la dosis interna, dosis biológicamente efectiva y dosis tejido blanco. Los biomarcadores de efecto evalúan las alteraciones genéticas tempranas y la modulación del estado nutricional e inmunológico que guían a la tumorigénesis. Los biomarcadores de susceptibilidad, incluyen poliformismos en genes involucrados en el metabolismo de los cancerígenos, en la reparación del DNA y en el control del ciclo celular (4).

La epidemiología molecular se ha propuesto por un lado como un estado evolutivo de la epidemiología clásica (16,20), mientras que para otros representa la forma de explicar mejor los

mecanismos relacionados con el proceso salud enfermedad en las poblaciones humanas (1,4). Trayendo como tal la respuesta al problema de la epidemiología donde al establecer una asociación entre un factor ambiental y la enfermedad, deja una caja negra, donde no puede aclarar los mecanismos a través de los cuales dicho factor provoca la enfermedad (1). En tal caso la epidemiología molecular aportaría la solución a esta caja negra (2).

Si la epidemiología molecular significara únicamente la incorporación de nuevas técnicas sin tomar en cuenta los conceptos subyacentes de la biología molecular, entonces no tendría mucho sentido hablar de una nueva disciplina, tal como lo propone McMichael (16). Como él lo señala irónicamente, se tendría que hablar de la epidemiología de las básculas, si se mide el peso, o de cualquier otro aparato, al incorporar nueva tecnología en la epidemiología (16). No obstante la epidemiología molecular no sólo surge como una incorporación de nuevas técnicas moleculares, como aún el mismo Shulte lo propone, surge de la identificación de individuos que al ser expuestos a los mismos factores de riesgo no presentan la misma respuesta, ya sea porque no reciben la misma dosis (dosis interna, dosis biológicamente efectiva) o porque tienen una forma distinta de responder metabólicamente a la sustancia (biomarcadores de susceptibilidad). Surge además de la inquietud de identificar en forma más temprana el daño provocado por un agente tóxico (biomarcadores del efecto). Esto es lo que conlleva al desarrollo de la epidemiología molecular (4,7,14).

Es claro entonces que en cualquier investigación epidemiológica es posible aplicar la epidemiología molecular, pero esto no es necesario. La epidemiología tiene su nivel de análisis en la investigación en población y su objetivo principal como parte de la Salud Pública es la prevención (18). Uno de los mayores avances en cuanto a la prevención del cáncer y de las enfermedades cardiovasculares lo consiguió la epidemiología sin necesidad de la epidemiología molecular, al establecer la asociación importante entre estas enfermedades y el consumo del tabaco (25-28). No es por el hecho de que la mayor parte de enfermedades en el humano sean multicausales lo que determina el surgimiento de la epidemiología molecular (1), no es el que se haya caído en un reduccionismo ambiental, en la búsqueda de un sólo factor de riesgo para identificar la causalidad de una enfermedad (2). La identificación del tabaquismo como factor ambiental único asociado al cáncer pulmonar o a la enfermedad coronaria ofreció una respuesta importante a la causalidad y prevención de estos padecimientos (27-29). Cerca del 80% de todos los cánceres pulmonares son provocados por el tabaco, lo mismo que el 50% de las enfermedades isquémicas del corazón (25,30,31).

La epidemiología molecular surge como una alternativa cuando no es posible identificar factores ambientales de una enfermedad en la población, cuando a niveles individuales o básicos se ha podido demostrar que una sustancia es potencialmente dañina (32). Esto puede ser el resultado de

errores de medición de la exposición, se puede deber a que algunos individuos responden diferente a esa sustancia, etc (4,32). A hí no queda otra alternativa que la epidemiología molecular (1,3). Hacer uso de las técnicas moleculares en asociaciones demostradas por la epidemiología puede traer como resultado un acumulo de mayores evidencia de la asociación epidemiológica (1,28), aunque también es probable que traiga consigo un fetichismo del uso indiscriminado de la tecnología (33), que hace pensar que por el uso de la tecnología de avanzada se puede llegar a una mayor comprensión de los fenómenos biológicos, lo cual es un error (33).

La epidemiología tiene un valor preponderante en la Salud Pública que no depende de las técnicas que emplea para fundamentar sus hallazgos. Ni la causalidad de las enfermedades, ni la prevención de las mismas dependen de las técnicas empleadas (18). Jhon Snow, Doll y Hill no emplearon grandes técnicas para prevenir las enfermedades que estudiaron (27,37). La causalidad depende más de un juicio de valores, que en sí de las técnicas empleadas (38,39).

La epidemiología molecular es una rama de la epidemiología y para algunos en particular, rama de la *epidemiología clínica* (1). No es un estado evolutivo, donde lo que evoluciona es mejor o más fuerte de lo que deja atrás (1,20), es una rama que paralelamente se irá desarrollando a la medida que el tronco, la Salud Pública, se vaya desarrollando y vaya viendo la necesidad de incorporar nuevos conceptos y técnicas a su quehacer (18,21).

Las ventajas de la epidemiología molecular van entonces en relación a la identificación de las dosis que realmente se absorben (dosis interna), las dosis que son capaces de producir un efecto en el organismo (dosis biológicamente efectiva); eventos que no son medidos y muchas veces ni considerados por la epidemiología clásica. Por otro lado está la evaluación de la interacción entre la exposición ambiental y el polimorfismo genético que interviene en el metabolismo de los tóxicos. Por último la epidemiología molecular es capaz de identificar los daños iniciales ocasionados en el organismo por una sustancia o agente y por consiguiente es factible llegar a la identificación temprana de la enfermedad (1,4,32). No sería posible llegar a ellos sin la epidemiología molecular (32).

Uno de los campos más prometedores dentro de la epidemiología molecular, es el de identificar la interacción entre las exposiciones ambientales y la susceptibilidad del individuo, como una forma de conocer a la población verdaderamente en riesgo (7) y por el otro lado identificar factores que no habian sido detectados como los elementos cancerígenos en estudios poblacionales (4,11). El buscar asociaciones entre una exposición y la enfermedad, podría ser más notoria en un determinado polimorfismo genético (28) o en individuos susceptibles a la enfermedad (7). El estudiar la población en mayor riesgo de padecer una enfermedad podría ser un buen modelo para predecir lo

que le ocurrirá a la población general (1,4). Por lo menos se podrán identificar los factores que pueden aumentar el riesgo de padecer una enfermedad (4). Esto es de hecho lo que sustenta al presente trabajo de investigación.

Finalmente hay que aclarar las limitaciones de la epidemiología molecular (21). Desde tiempo atrás se conoce que no necesariamente la dosis va a reflejar el grado de afectación de un individuo y sobre todo cuando se habla de las enfermedades infecciosas (36). También es importantes señalar que la dosis biológicamente efectiva, no necesariamente es un indicativo de que la enfermedad va a progresar, dado que muchos daños a la célula son reversibles (40), además hay que aclarar que ni siquiera los estados declarados de enfermedades son una garantía de que no pueda haber una involución de la enfermedad (41). Entonces se abre la pregunta sobre si siempre será ventajoso hacer un diagnóstico temprano, dado que en algunos casos existe la posibilidad de una involución del fenómeno (40,41). Otro de los grandes problemas del diagnóstico temprano es no tener la posibilidad de brindarle un tratamiento adecuado a las personas (42). También hay que mencionar que la búsqueda de asociaciones entre exposición a cancerígenos y polimorfismos genéticos de los genes que interfieren en el metabolismo de los cancerígenos, han arrojado datos contradictorios, al punto de que pareciera no ser esta la vía que explique el por qué unos individuos desarrollan la enfermedad y otros no (43,44). Por último identificar la población en riesgo no siempre ocasiona ventajas para la prevención de su enfermedad (42), por un lado porque aún no se conocen los factores que provocan que esa población en riesgo desarrolle la enfermedad y lo único que se puede ocasionar es un determinado grado de ansiedad al saber que se es portador de un gen que puede aumentar su riesgo de padecer una enfermedad, pero que no se le puede decir a qué debe evitar exponerse (18). Para algunos este problema puede ir más allá, al punto que al identificar a la población en mayor riesgo de padecer una enfermedad sufran un cierto tipo de estigmatización social, por ejemplo las aseguradoras, las empresas, o en diferentes ámbitos sociales o laborales y que esto pueda aumentar las desigualdades sociales (18). No debe perderse de vista que es más "fácil" cambiar un hábito que cambiar los genes o los mecanismos de susceptibilidad (18). Hasta el momento son pocos los ejemplos donde la identificación de los genes involucrados en el desarrollo de una enfermedad, hayan traído como resultado la prevención de la misma (42). Otro aspecto que no debe olvidarse es que el emplear material biológico ya sea para el diagnóstico o para localizar genes de susceptibilidad, esto trae consigo la posible disminución de la participación de la población, la pérdida para poder captar la población elegible, lo que puede traer consigo la presencia de sesgos de selección (21,23). No se puede dejar de lado entonces que la epidemiología molecular se enfrenta a los mismo problemas que la epidemiología clásica y que el uso de técnicas moleculares no garantiza que se estén usando los mejores marcadores de la medición de la

exposición (21), no todos los biomarcadores han sido validados y esto debe tenerse en mente (21,22); el uso de la tecnología tampoco evita como se señaló anteriormente la presencia de sesgos de selección (21,23), ni tampoco garantiza que se pueda eliminar los sesgos de confusión (21).

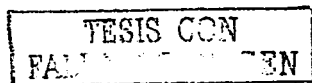
A pesar de sus limitaciones, la epidemiología molecular es una disciplina nueva en pleno desarrollo, que merece como todas las demás que se le de el tiempo necesario para su maduración y fortalecimiento.

Epidemiología Descriptiva de las leucemias agudas:

La *epidemiología* se define como el estudio de la frecuencia y los determinantes de los eventos o estados relacionados con la salud, en poblaciones específicas¹. La *epidemiología descriptiva* aborda los aspectos relacionados con la historia natural de la enfermedad, busca brindar información para que se distribuyan adecuadamente los recursos de atención a la salud, además de que sugiere hipótesis acerca de las causas de la enfermedad¹. Las leucemias agudas son los cánceres más frecuentes en menores de 15 años (46,47); en la ciudad de México representan alrededor del 40% de todas las neoplasias, mientras que en otros países representan entre el 30 y 34% (46,47). Actualmente se reconoce consistentemente que en diferentes partes del mundo la frecuencia de las leucemias agudas ha ido incrementándose (48;49); en la Ciudad de México este fenómeno no ha sido la excepción y se encuentra un aumento importante en la incidencia de las leucemias agudas linfoblásticas de 1982 a 1991 (50). Además, el aumento se ha informado en diferentes delegaciones de la ciudad (51). En 1982 se reportó una tasa de incidencia de 7.75 por millón de niños menores de 15 años y para 1991 se alcanzó una tasa de 22.19 por millón, en niños menores de 15 años residentes del Distrito Federal (50); en el Seguro Social se encontró una frecuencia para el período de 1993-1994 de 34 por millón (52); de 1996 a 1998 fue de 60.3 (53); los datos más recientes abarcaron del año de 1996 al 2000, la tasa fue de 63.7 (*datos enviados a publicación a Int J Cancer. Leukaemias' incidence in children below 12 years ago from El Salvador and México City, during 1996 to 2000. Mejía-Aranguré JM y cols.*).

Las leucemias agudas se definen como un grupo de enfermedades monoclonales que se caracterizan por un crecimiento incontrolado de formas celulares inmaduras de los componentes de la sangre llamadas blastos (54). Dependiendo de la estirpe celular afectada se pueden diferenciar en leucemias agudas mieloblásticas, linfoblásticas o quedarse en una estirpe indiferenciada (55). La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el tipo de leucemia aguda más común en los niños entre dos y quince años, representando cerca del 85% de los casos. Las leucemias mieloblásticas a gudas

¹ Kleinbaum DG, Sullivan KM & Barrer ND. *Objects and Methods of Epidemiologic Research*. *ActivEpi. Companion Textbook*. New Cork: Springer-Verlag. 2003:17-132.



(LMA), representan un poco más del 14% y las no diferenciadas ocupan el 0.8% (50). En enero del año 2002 se describió que las leucemias agudas que ocurren en los menores de un año tienen un comportamiento clínico y pronóstico muy distinto al de las estirpes histológicas de los niños mayores; puesto que presentan una alteración genética muy consistente, que involucra el gene de la leucemia linfoide-mieloide (MLL, por sus siglas en inglés), se ha señalado que corresponde a un tipo completamente distinto del linfoblástico y mieloblástico, por lo que se ha sugerido que las leucemias agudas en los menores de un año se clasifiquen como un nuevo tipo de leucemia aguda (56,57).

Epidemiología Analítica de las leucemias agudas.

La *epidemiología analítica* busca probar hipótesis acerca de los determinantes de una enfermedad o de otra condición de salud, con la meta ideal de evaluar causalidad².

Estudios realizados en la Ciudad de México: En niños residentes de la Cd. de México se han identificado como factores asociados al desarrollo de la leucemia a los antecedentes familiares de cáncer con una razón de momios (RM) de 1.93 (IC 95% 1.2-3.63); historia de abortos previa al nacimiento del niño índice RM 2.44 (1.06-5.68); nacer con un peso por arriba de 3,500 grs RM 2.21 (1.94-4.33); exposición a fertilizantes RM 4.73 (1.05-24.14); exposición a insecticidas RM 1.93 (1.05-3.56) y vivir cerca de cables de distribución eléctrica de alta tensión RM 2.63 (1.26-5.36) (58-60). En un estudio no publicado que corresponde a una tesis de Maestría, se encontró una asociación débil entre la leucemia aguda y la variable más importante que se estaba probando en el estudio, que fue la exposición a campos electromagnéticos. La RM fue de 1.47 (IC 95% 0.95-2.27); las demás variables evaluadas en dicho estudio no se encontraron asociadas con el desarrollo de la enfermedad (61). Estos factores son similares a los informados por otros autores (62).

Reportes Internacionales: Hay un gran número de factores ambientales que se han propuesto que se hallan relacionados con el desarrollo de la leucemia aguda en niños. Dos revisiones recientes hablan de diferentes factores de riesgo asociados a la leucemia aguda como son el sexo, la edad, la raza, el nivel socioeconómico elevado, la radiación ionizante "in útero", la radiación ionizante post natal (terapéutica), peso al nacimiento mayor de 3500 grs, pérdidas fetales previas al embarazo, edad materna al embarazo mayor de 35 años, ser primogénito, tabaquismo previo y durante el embarazo, exposición ocupacional de los padres a hidrocarburos, infecciones post natales tardías (independientemente del germen), algunos alimentos inhibidores de la topoisomerasa II, campos

² Kleinbaum DG, Sullivan KM & Barrer ND. *Objects and Methods of Epidemiologic Research*. ActivEpi. Companion Textbook. New Cork: Springer-Verlag. 2003:17-132.

electromagnéticos, profilaxis en el recién nacido con vitamina K, uso post natal de cloranfenicol, agentes de quimioterapia, consumo materno de alcohol durante el embarazo, exposición del niño a insecticidas, uso materno de marihuana antes del embarazo, exposición de los padres a benceno y a insecticidas y exposición a radón (63,64).

Ocupación de los Padres.

La ocupación de los padres es un factor que tiene gran relevancia, ya que se puede considerar una de las mayores fuentes de exposición del niño. Las exposiciones que con mayor frecuencia se han asociado al desarrollo de cáncer infantil son la exposición paterna a pinturas, productos del petróleo, disolventes (especialmente hidrocarburos clorinados), insecticidas y metales (65-67). Llama la atención que la ocupación de la madre ha sido poco estudiada y las asociaciones han sido menos consistentes (65, 67), por lo que también se conocen poco las limitaciones metodológicas de estos estudios (68).

Se han propuesto diferentes mecanismos por los que la ocupación de los padres puede conducir al desarrollo de cáncer en la infancia. Uno de ellos señala que el incremento del riesgo es debido a que la exposición ocupacional provoca un daño adquirido del cromosoma paterno (línea germinal y/o mutaciones somáticas) el cual es transmitido a la progenie (43,69). Otra hipótesis es que existe una exposición directa de los niños a materiales usados en el lugar de trabajo de los padres, como pueden ser algunos hidrocarburos, ya que puede ocurrir que estos materiales son traídos al hogar en la ropa de los padres. Estos materiales podrían penetrar por la piel o la boca de los niños. Finalmente otra ruta de exposición infantil a sustancias químicas presentes en el ambiente de trabajo de sus padres, es a través de la leche materna. Algunas sustancias químicas como los hidrocarburos-clorinados, pueden concentrarse en esta. También se ha observado que la exposición materna durante el embarazo a materiales comúnmente usados en el ambiente de trabajo, como el plomo, se transfieren por la placenta con la resultante exposición del feto (66). Las limitantes más importantes en los estudios que miden las exposiciones de la ocupación de los padres han sido errores de una *mala clasificación* de la exposición, ya que las técnicas para recolectar la información no han sido las más apropiadas (65,69). Esto se debe a que no siempre el padre brinda la información y la tiene que dar la madre lo que genera sesgos en la recolección de la información (70). Además, tampoco el trabajador conoce siempre todas las sustancias a las que se encuentra expuesto (71). Por otro lado el tamaño de muestra en diferentes estudios ha sido insuficiente cuando se ha querido probar el efecto de la exposición a una sola sustancia en particular (65-67): problema que no es fácil de resolver dado que las exposiciones ocupacionales son poco frecuentes en la población, lo que trae también como consecuencia que los riesgos obtenidos sean inconsistentes y poco precisos (72). Por lo

anterior es importante continuar investigando el papel que juega la ocupación paterna y materna en el desarrollo de la leucemia infantil haciendo mayor énfasis en la medición de la exposición (65,67,73). Se ha propuesto que deben tomarse en cuenta los siguientes aspectos al evaluar la exposición ocupacional: a) tipo de rama industrial; b) tipo de puesto específico; c) agentes químicos y/o físicos a los que está expuesto; d) duración de la exposición; e) frecuencia de la exposición; f) uso de equipo de protección general y g) aislamiento de áreas de trabajo (65,67). De esto puede determinarse un índice que permita evaluar la interacción de las exposiciones, algo similar a lo que ocurre en la evaluación de matrices de exposición o en la evaluación de las mezclas químicas (74,75).

Radiación Ionizante.

La exposición postnatal a radiaciones es un factor controvertido (76). Sin embargo la exposición intra uterina a la radiación es de los únicos factores aceptados en la génesis de la leucemia aguda en niños (73;76). La radiación diagnóstica no se ha asociado al desarrollo de leucemia, pero sí la exposición a radiaciones terapéuticas (62,77). Este tipo de exposición ha arrojado datos importantes sobre el papel que la edad de exposición tiene sobre el mayor riesgo de sufrir leucemia, sobre el tiempo de latencia en desarrollar el padecimiento y sobre el tipo morfológico que se desarrolla (77-79). Se sabe que los niños (menores de 10 años) que se exponen tienen un mayor riesgo de desarrollar leucemias agudas y que el tiempo de latencia es de aproximadamente cinco años (menor que en el adulto) (77,78). Se piensa que otros factores también pudieran influir sobre el efecto de las radiaciones en el desarrollo de las leucemias como son características genéticas, competencia inmune, status hormonal, capacidad de reparación del ADN y factores sociodemográficos y del estilo de vida (79). Con relación a la radiación prenatal ya sea del padre o de la madre del niño con leucemia los resultados han sido controversiales (80); mientras que algunos autores consideran que hay suficiente evidencia que la exposición del padre a radiación ionizante puede ser un mecanismo que provoca una mutación germinal que transmite a su progenie (76,81-84), para otros estos datos podrían ser resultado de factores de confusión, como es el contacto a agentes infecciosos (85,86). Por estas razones, los factores señalados continúan siendo evaluados (87).

Campos Electromagnéticos.

De los factores que recientemente se han propuesto como asociados al desarrollo de la leucemia se encuentran la exposición a campos electromagnéticos (CEM) (59,88,89). No obstante los resultados no han sido consistentes y han generado una serie de controversias y críticas (90-93). Hasta el punto de considerar que es un gasto de más continuar con la búsqueda de la relación entre campos electromagnéticos y la leucemia aguda en niños (94,95). Si bien los estudios más recientes y más

grandes en relación a esta asociación no han encontrado que los CEM sean un factor de riesgo para la LA (96,97), se ha propuesto que esta falta de asociación se puede deber a la presencia de diferentes sesgos, básicamente de selección y de medición (98). Es necesario continuar realizando estudios para identificar si el factor influye o no en la génesis de la leucemia (99-105). Hace un tiempo se consideraba que el evaluar la exposición a través de códigos de cableado era la mejor alternativa, ya que con estas se podría tener una idea más clara de las exposiciones presentes y pasadas (106,107); en este momento se han propuesto nuevas formas de evaluación de la exposición a CEM (108), no obstante los resultados siguen siendo negativos (109), además de que es muy difícil evaluar su validez (110). Se ha llegado a proponer que aunque la asociación existiera entre CEM y la leucemia aguda, el riesgo atribuible a este factor sería alrededor del 4% (111); sin embargo dicho porcentaje no es menospreciable en una enfermedad cuyos factores de riesgo no están totalmente establecidos. Cuando la exposición es por arriba de $0.4\mu\text{T}$ se ha estimado en una RM de 2.0 (IC 95% 1.27-3.13); no obstante, la proporción expuesta a estos niveles de CEM es alrededor del 0.8% (112).

Vitamina K.

Otro factor que ha causado gran interés es la asociación de leucemia con el uso de vitamina K. Inyectada intramuscularmente (113). Los reportes iniciales marcaron una asociación que se encontró entre 2.6 (IC 95% 1.3 a 5.2) y de 2.2 (IC 95% 1.1-4.4) (114). También en este caso los resultados han sido contradictorios y se considera que ha habido sesgos que han provocado una asociación espúrea entre estos dos eventos (113). Si bien el riesgo de la enfermedad hemorrágica del recién nacido es mayor si se dejara de usar la vitamina K, comparándola con el riesgo de seguirla usando, es importante seguir investigando este tema ya que de demostrarse sus asociación con el cáncer infantil podría explicar hasta el 40% de los casos (115).

Tabaquismo y consumo de alcohol.

También se han estudiado otros factores que tienen que ver con los hábitos y el estilo de vida (64,116) y se ha encontrado que los niños que viven en barrios de alto nivel socioeconómico tienen un mayor riesgo para desarrollar leucemia (86,117); algunos autores señalan que esto apoya la posibilidad de una etiología infecciosa (86,118). No obstante es necesario indagar más acerca de las exposiciones que en este nivel económico se pueda tener o aspectos de la dieta como se comentará más adelante (118). En relación a los hábitos se han estudiado el uso del tabaco y del alcohol por parte de los padres (119-121); sin poderse encontrar hasta la fecha datos concluyentes. En la LMA del adulto, el tabaco se considera un factor de riesgo importante (122,123); en niños no se ha encontrado asociación en diferentes estudios (124-127). Han existido algunas limitaciones en los

diseños de los estudios como son que el estudio no se diseñó para buscar la asociación con el uso del tabaco y también es posible que en los estudios se hayan presentado sesgos de selección (128-131). El riesgo del tabaquismo del padre se ha estimado en una RM de 2.4 (IC 95% 1.2-2.5) y llama la atención que consistentemente hay más asociación con el tabaquismo paterno, que con el tabaquismo materno. También ha sido más consistente encontrar asociación con el tabaquismo previo al embarazo del niño índice (73,121,132). Existen datos que señalan que los fumadores tienen mayores niveles de 8-oxo-dG en el DNA del esperma, por lo que se ha propuesto la existencia de una mutación germinal en el padre que se transmite al hijo (28). La mejor forma de evaluar la exposición es a través del interrogatorio directo (133,134); ya que los marcadores bioquímicos parecen superar al interrogatorio solamente cuando existen situaciones de mucha presión, como cuando se condiciona el contratar a alguien dependiendo si se fuma o no (135). Para la evaluación post natal se considera que el tabaquismo materno es el mejor indicador del tabaquismo pasivo del niño, sobre todo en las primera etapas de la vida (121,136). Cuando se ha buscado si existe interacción entre la exposición pasiva al humo del tabaco y el polimorfismo de los genes que regulan el metabolismo de los cancerígenos, no se ha encontrado asociación (137). La ausencia de interacción entre los genes que regulan el metabolismo de los cancerígenos y el tabaquismo en el desarrollo del cáncer, ha llevado a algunos autores a pensar que esta interacción podría no existir (43,44). Este rubro requiere de mayor investigación.

En relación con el consumo del alcohol se señala como un posible factor de riesgo para la leucemia mieloblástica, pero no para la linfoblástica (120,138). Se han encontrado asociaciones con el consumo del alcohol por la madre durante el embarazo con mayor frecuencia que con el consumo del padre (121,138). Hay evidencias que señalan que los niños de madres que ingirieron alcohol durante el embarazo, tuvieron una mayor frecuencia de mutaciones en linfocitos al momento del nacimiento (139). El alcohol, en particular el vino, es un inhibidor de la topoisomerasa II, estos están relacionados de forma importante en el desarrollo de leucemias agudas en los lactantes (140). La evaluación de la exposición tiene varios requisitos (141), aunque en términos generales se puede señalar que tanto el interrogatorio como el contestar un cuestionario son métodos adecuados para la medición de la variable (142); el interrogatorio suele provocar cierta subestimación en la identificación de la frecuencia del consumo, si se comparara con un diario de consumo (143); por lo que algunos sugieren la necesidad de utilizar otras fuentes, como registros médicos, para tener una mayor validez de la medición (144). La concordancia global entre un interrogatorio más dirigido y la elaboración de un cuestionario es del 69% (145). Esto se considera aceptable, sobre todo tomando en cuenta que la información no siempre se registra en un expediente médico. Es

indispensable dirigir la metodología a evaluar la asociación entre consumo de alcohol por los padres de los niños con LA.

Dieta y leucemias agudas en niños.

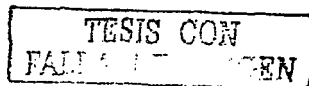
La dieta, que es parte del estilo de vida, se considera una de las fuentes más importantes de exposición en los niños (146). Los mecanismos a través de los cuales la dieta puede aumentar el riesgo de desarrollar cáncer son por la ingestión de cancerígenos preformados en la dieta o agua o producidos durante el proceso de cocimiento o preservación y por la conversión de componentes de la comida, como los nitratos, a cancerígenos mediante la acción de enzimas endógenas o la flora bacteriana (146,147). Por otro lado algunos nutrientes ingeridos por la madre durante el embarazo podrían aumentar o disminuir el riesgo de desarrollar cáncer (138,140,148). De hecho en el programa canadiense de prevención del cáncer infantil, incluye la dieta de la madre durante el embarazo como un aspecto importante (149). Dentro de los alimentos que consume la madre durante el embarazo, pueden estar relacionados con el desarrollo de la AL, sobre todo en los lactantes, los inhibidores de la topoisomerasa II, como son las frutas y verduras que contienen quercetinas, frijol de soya que contiene genisteína, el café regular, el té negro, el té verde, las bebidas de cocoa y el vino que contiene catequinas (138,140). Es importante considerar que en el caso del cáncer en adultos, se ha observado que la acción de algunos factores cancerígenos varía por la dieta del individuo (150), tal es el caso del efecto de las radiaciones (151) y el efecto del tabaco (152). En el niño la interacción entre la dieta y otros factores de riesgo para cáncer, han sido poco estudiados, a pesar de que en seminarios recientes se ha propuesto a la dieta como un factor muy importante en el desarrollo del cáncer infantil (153). Para el cáncer en general se considera que el evitar la obesidad, consumir frutas y verduras en abundancia y evitar la ingesta excesiva de carne roja y de alimentos ricos en grasa animal, puede reducir substancialmente el riesgo de cáncer en los seres humanos (154). Un aspecto que no debe dejarse de lado, es que diferentes alimentos se encuentran contaminados con agentes cancerígenos, como se ha observado en Bélgica donde se encontró que el 12.1% de muestras de carne de pollo y puerco, tenían niveles tóxicos de bifenil policlorinado y de DDT (155); este hallazgo además había sido ya reportado para el pescado (155). La medición de la dieta es uno de los retos más grandes en la epidemiología, actualmente se considera al cuestionario de frecuencia de alimentos como el mejor instrumento (156). Esto tiene la ventaja de su bajo costo y por lo tanto aumenta la participación de la población (157). Sobre este factor se requiere de investigación urgente que permita dictaminar medidas preventivas (140). En el caso de los niños, se considera que el interrogatorio a la mamá es una buena fuente para obtener la información (158).

Síndrome de Down (SD) y leucemia aguda.

De los factores propios del huésped se mencionaron el ser producto de un embarazo a término, tener un peso mayor de 3,500 grs. y ser el primogénito. No obstante estos factores pueden estar confundidos con otros como las radiaciones durante el embarazo, ya que entre más grande sea un producto, si es el primer embarazo y si llega al término, es más probable que estos niños requieran un mayor número de estudios de rayos X durante el embarazo (62). Otros factores pueden tener una mayor relevancia, entre los que la predisposición genética puede ser la más importante. Esta puede incluir las anomalías cromosómicas como el defecto en un sólo gene (159). De las anomalías cromosómicas constitucionales la que se asocia más frecuentemente con las leucemias agudas es el SD (62), y de los casos con leucemias agudas, entre el 1.7 y el 4.2% padecen SD (160,161).

El SD es un factor que predispone al desarrollo tanto de la LMA como de la LLA (161). Se ha propuesto que la investigación de los niños con SD que desarrollan leucemia aguda podría dar la pauta para entender la causalidad de la leucemia aguda en los niños sin este síndrome (161,162). Los individuos con SD tienen un riesgo entre 10 a 20 veces mayor de desarrollar leucemias agudas, en comparación a la población general (163), y algunos autores han informado un riesgo hasta 50 veces mayor (160, 164,165). Este riesgo sólo se observa en los individuos menores de 20 años (166), pues en los individuos mayores de esta edad el riesgo de padecer cualquier padecimiento oncológico es menor al de la población general (166). Estos hallazgos probablemente se deben a que en la niñez los niños con SD, tienen una mayor frecuencia de mutaciones somáticas espontáneas, y este fenómeno ya no se presenta en la etapa de adulto con SD, pues estos individuos tienen una menor frecuencia de mutaciones somáticas espontáneas que la población adulta en general (167).

Los mecanismos que más frecuentemente se han señalado como predisponentes en los niños con SD al desarrollo de la leucemia aguda son el aumento de la fragilidad cromosómica, la alteración de los mecanismos de reparación del DNA, algunas alteraciones inmunológicas y aumento de la replicación viral (161,163). Por otro lado se ha propuesto que el contener tres copias del gen AML (por sus siglas en inglés *acute myeloid leucemia*), que se localiza en la zona crítica del SD en el cromosoma 21, es lo que aumenta la posibilidad de que estos niños desarrollen la leucemia aguda (168,169). Por otro lado, también se ha identificado que la familia de proto oncogenes ETS está localizada en el cromosoma 21. Estos genes también influyen en la mielopoyesis normal y su alteración podría influir en el desarrollo de la leucemia aguda (163,170). La secuenciación reciente primero del cromosoma 21 y después de todo el genoma humano, ha abierto enormes posibilidades



para descifrar los mecanismos genéticos que pueden estar involucrados en la susceptibilidad aumentada a desarrollar leucemia aguda en los niños con SD (171).

No obstante los mecanismos antes descritos, sólo el 2% de los niños con SD desarrollan leucemia aguda (163,172). Es probable que el SD esté funcionando como un factor de susceptibilidad a la enfermedad, pero es necesario que el niño con este factor se exponga a diferentes situaciones ambientales para que pueda desarrollar leucemia aguda (161). En el modelo de Knudson para el retinoblastoma, se ha propuesto que el SD podría actuar como la primer mutación y las exposiciones ambientales podrían generar la segunda mutación que traería como consecuencia el desarrollo de la enfermedad (162). Es entonces probable que lo que provoca que un niño con SD desarrolle leucemia aguda y otro no, es la exposición a diferentes factores ambientales, cuando el niño tiene la susceptibilidad apropiada para ello.

Hay evidencias que señalan que las leucemias agudas que presentan los niños con SD son similares a las que presentan los niños sin este síndrome (160). Tienen una edad similar de presentación, y un pronóstico equivalente por lo que requieren el mismo manejo que las leucemias agudas de niños sin SD (160). Las diferencias que se han señalado consisten en que en la población con SD con LMA con morfología M7, no se ha encontrado la translocación $t(1;22)(p13;q12)$ (161) y hay una mayor frecuencia de mosaicismos y de cariotipos constitucionales atípicos que involucran el cromosoma 21 (173) y por otro lado la relación LLA:LMA de 4:1 ó 3:1, que se reporta en la mayor parte de series de niños con leucemias agudas; esta relación puede llegar a ser de 2:1 en los niños con SD; es decir que expresan una mayor proporción de LMA (163).

Dado que la leucemia aguda pareciera ser la misma entre niños con SD y los niños sin este síndrome, no habría razones para pensar que los factores de riesgo que provocan la enfermedad no fueran los mismos en ambos grupos (161,162). Por esta razón puede ser el mejor modelo para evaluar la interacción ambiente-susceptibilidad el valorar la interacción entre los factores ambientales y el SD para desarrollar LA.

HLA y leucemia aguda.

El complejo principal de histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés) puede ser otro factor importante que también influya en la expresión de la leucemia. El MHC, conocido en el humano como complejo HLA, tiene un papel fundamental en la inducción y regulación de la respuesta inmunológica así como en la vigilancia inmunológica contra antígenos virales y tumorales (174-176). El MHC se halla en la región de la banda p21.31 del brazo corto del cromosoma 6 y está formado por cerca de 200 genes conocidos que abarcan 8 millones de pares de bases de ADN (177) (Figura 1). Dentro de esta región del MHC hay diferentes conjuntos de genes:

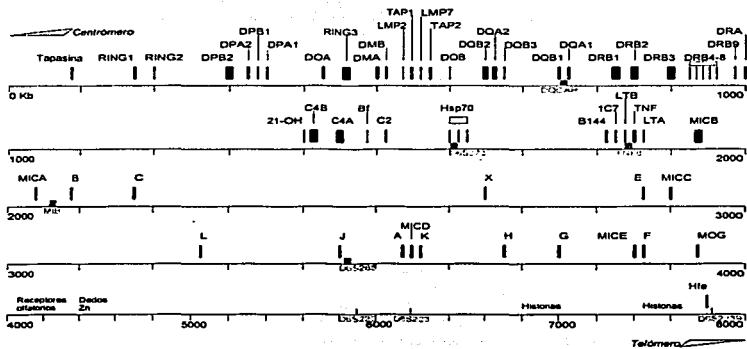


Figura 1. Localización y Organización del Complejo HLA en el cromosoma 6. Este complejo es convencionalmente dividido en tres regiones: I, II y III. Cada región contiene numerosos loci y sólo algunos son mostrados en la figura. Fuente: Gorodezky y cols. 2003.

Genes clase I: Codifican para moléculas clase 1 que se expresan virtualmente en la superficie de todas las células (178), con excepción de los gametos, las neuronas, las células rojas y las células de los trofoblastos (179). La molécula forma un surco que mide aproximadamente 25Å por 10⁶ por 11Å, en donde se unen péptidos pequeños entre 8 y 11 aminoácidos, aunque péptidos más grandes también pueden unírsele (180). El surco está formado por un piso de 8 cadenas antiparalelas de forma β plegada de los dominios α1 y α2 que ven hacia el exterior (Figura 2). Los dominios α3 y la β2m configuran los dominios que miran hacia la superficie de la célula. Estas moléculas son producto de tres loci duplicados HLA-A, HLA-B y HLA-C (estos genes son llamados genes clase I clásicos) y juegan un papel central en el reconocimiento de antígenos por células T citotóxicas, al presentar una amplia gama de péptidos a su receptor de células T (TCR) (181).

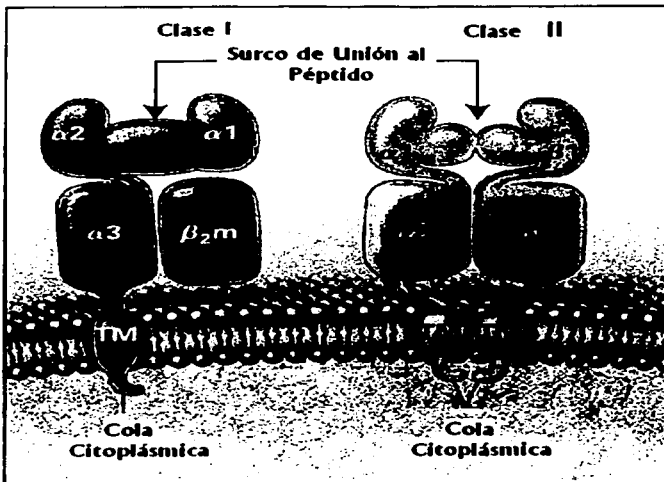


Figura 2. Estructura de las Moléculas HLA Clase I y Clase II. Beta2 microglobulina (β_2m) es la cadena ligera de la molécula clase I. La cadena alfa de la molécula clase I tiene dos dominios de unión al péptido $\alpha 1$ y $\alpha 2$, un dominio parecido a inmunoglobulina $\alpha 3$, la región transmembrana (TM) y la cola citoplásmica. Cada cadena α y β de clase II tiene cuatro dominios: El dominio $\alpha 1$ o $\beta 1$ de unión al péptido, el dominio $\alpha 2$ o $\beta 2$ parecido a inmunoglobulina, la región transmembrana y la cola citoplásmica.

Genes clase II: Codifican para moléculas clase II, se expresan sobre los linfocitos B, macrófagos, células dendríticas y monocitos (178,182,183). Su conformación en el espacio es muy similar a las de la clase I sólo que el surco está más abierto lo que permite que la longitud del péptido que se une a él sea mayor (de 10 a 22 aminoácidos) (184). Estas moléculas son codificadas en la región antes denominada HLA-D (185) En esta región se ubican al menos seis subregiones DR, DQ, DP, DO, DN y DM (186) Las moléculas clase II están formadas por una cadena α o pesada y una cadena β o ligera (Figura 2). La función principal de estas moléculas es la de adherirse a los antígenos del

péptido y presentar estos al receptor de células T sobre los linfocitos T CD4+, como una señal para activar una respuesta inmune (184,185,187).

Genes clase III. En esta región se encuentran genes que codifican proteínas del complemento como el factor B (Bf), C2 y C4, las citoquinas del factor de necrosis tumoral, linfotóxina α y linfotóxina β así como la proteína de choque térmico (Hsp70) (188).

Genes Clase IV. Un grupo de más de siete genes relacionados en la inflamación, incluyendo tres miembros de la súper familia del factor de necrosis tumoral (TNF), dentro de la región de clase III, es llamada la región clase IV (177). Este grupo de genes tiene roles en varios aspectos del estrés, inflamación e infección, por lo que se consideró que debía asignársele el nombre de región Clase IV (189, 190).

La discriminación de lo propio de lo no propio en la fase inductora y efectora de la respuesta inmune, está íntimamente dirigida por las moléculas clase I y clase II del MHC, porque son capaces de unir y presentar fragmentos peptídicos apropiadamente a las células T (191-193).

Un gran número de enfermedades de etiología y patogénesis no muy conocidas muestran asociación consistente con alelos HLA específicos (194,195). No obstante, la mayoría de los sujetos portadores de los alelos asociados a enfermedades no desarrollan enfermedad, indicando que el modo de herencia es complejo y que hay otros factores involucrados en el proceso patológico (194,196). Entre ellos, se han propuesto los virus, algunas bacterias intestinales y factores ambientales como los ocupacionales, alimentarios o medicamentos (197-200). La leucemia aguda se ha asociado tanto a alelos de clase I, de clase II y hasta de clase III (163,195,201); con clase I se ha asociado con HLA-A2, Cw3 y Cw4 (163,172) como alelos de riesgo y A9 como un factor de protección (163,172). Con clase II se ha encontrado asociado con el alelo DP HLA-DPB1*0201 (201) y el antígeno HLA-DR53 (195,202,203). Se ha encontrado que el ser homocigoto para DR53 tiene un RR de 3.29 ($P=0.008$) para desarrollar LLA, además los hombres son más frecuentemente homocigotos, lo que podría evidenciar una asociación entre LLA y el sexo (195). En varios estudios (195,201) se sugiere la posibilidad que estos factores favorecen una infección viral. En los estudios de Tevfik-Dorak y cols. (195,203) se señala como un mecanismo de asociación de HLA-DR53 y la leucemia el mimetismo molecular entre el epítipo del antígeno HLA-DR53 y ciertos virus oncogénicos (Cuadro 1) (195,203,204). Además el dato anteriormente citado sobre el hecho de ser homocigoto cobra mayor relevancia al señalar que los ratones que son homocigotos en sus alelos H-2 son más susceptibles a desarrollar leucemia cuando están en contacto con virus oncogénicos (172).

Se han propuesto diferentes mecanismos moleculares para explicar la asociación entre el MHC y la enfermedad: 1) La ruptura de la tolerancia a lo propio conduce a la autoinmunidad e involucra elementos genéticos y ambientales. Esta se alcanza en condiciones normales por mecanismos complejos que incluyen la anergia y la delección clonal o selección negativa de linfocitos B, Th y CTLs. Por otro lado, las toxinas, patógenos y otros factores pueden desencadenar la autoinmunidad, dando acceso al sistema inmunológico a antígenos normalmente "secuestrados" que en presencia del alelo adecuado inician un ataque autoinmune (205-208). En la leucemia no está claro el que exista un mecanismo de autoinmunidad pero se piensa que existe una interacción entre los alelos HLA y algún agente cancerígeno que provoque una reacción que conduzca al cáncer (172,209). 2) Los distintos alelos HLA tienen diferente capacidad de presentación de antígenos extraños. Estas diferencias pueden resultar en la inducción de una respuesta inmunológica alterada (210). A este respecto Taylor y cols. y Kinlen y cols. (163,209) señalan que la leucemia pudiera ser el resultado de una respuesta muy agresiva a una infección provocada por un agente común. 3) El mimetismo molecular de secuencias homólogas entre alelos HLA y antígenos propios o extraños puede inducir la síntesis de anticuerpos o de CTLs contra lo propio. La hipótesis se basa en la premisa de que los extraños difieren lo suficiente de HLA para que la tolerancia no se establezca, pero son lo bastante similares para provocar la reactividad cruzada. El antígeno HLA-DR53 tiene un epítopo similar al de ciertos virus oncogénicos (195,203). Se han demostrado similitudes en cinco a seis amino ácidos de proteínas provenientes del virus del papiloma humano, citomegalovirus, virus linfotrópico-T humano y otros retrovirus (ver cuadro 1) y uno de los epítopes del antígeno HLA-DR53. 4) Otra propuesta es que el HLA puede ser solamente un marcador y aparecer únicamente por desequilibrio de enlace con él o los verdaderos genes de susceptibilidad, debido a la cercanía con ellos; algunos autores piensan que tal situación pueda ocurrir en la leucemia y que los alelos HLA pudieran estar muy ligados a otro gen primariamente involucrado con el desarrollo de la enfermedad (172). Otros proponen que el complejo-T del ratón es el responsable (211) o incluso una región más grande del cromosoma 6 (211).

De una u otra manera todos estos mecanismos podrían estar involucrados en el desarrollo de la leucemia aguda; aunque la mayoría de los mecanismos a través de los cuales los alelos HLA se asocian a la leucemia convergen principalmente en que uno o más genes del MHC pueden controlar la carcinogénesis bajo la acción de algún factor químico, virus o radiación (172; 211). No se piensa que pueda actuar como un factor unicausal, sino que necesita actuar junto con otros genes o que están en desequilibrio de ligamento con el o los genes principales de susceptibilidad (163,172,203,211,212).

Cuadro 1. Epítopes similares de HLA-DR53 con otras proteínas no-HLA.

Secuencia de Amino Acidos	Proteína
LLERRRA (67-74)	Antígeno HLA-DR53, epítpe HV3
LLERRRA	Adenovirus tipo 5, 14.7 kDa pr
LLERRKAA	Adenovirus tipo 2, 14.7 kDa pr
LLEKRRAA	EBV, tegumento largo pr
ARRRRRAA	HTLV-1, pr B
WLERRRP	CMV, HVLF6 pr
KEERRAE	AKV virus de la leucemia murina, p30 gag pr
NEERRAE	Radiation-leukemia virus, p30

Fuente: Referencia 184.

De las hipótesis más relevantes sobre la etiología de la leucemia aguda (especialmente la LLA) Kinlen y Greaves (86,213,214), proponen que una infección puede tener un rol importante en el desarrollo de la LLA. Greaves propone que la infección actúa como un promotor más que un iniciador de la mutación leucemiogénica. Se piensa que los niños que desarrollan leucemia pudieran tener un sistema inmunológico defectuoso para reconocer una infección viral (86,209). Las moléculas de clase I del MHC unen y presentan el péptido viral a las células T citotóxicas, cuando el procesamiento ocurre por vía clásica endosomal (178,181); por su parte el receptor de T de la célula T, se encarga de reconocer e inducir a la célula T para destruir cualquier célula que porte el virus. Sin embargo, la efectividad de esta respuesta depende de la secuencia de un determinado alelo del MHC, y podría, en el contexto de los niños expuestos a virus potencialmente leucemiogénicos, resultar en que el virus escapara a la inmunidad protectora (209). El niño con síndrome de Down es particularmente vulnerable a las infecciones y tiene alterada la función de las células T y sus células NK tienen baja actividad (215). Esto junto con algún alelo del MHC podría aumentar su susceptibilidad a la leucemia aguda (172).

Recalcando este último aspecto Taylor señala, si la LLA es una respuesta extraña a una infección, entonces el niño que tiene mayor riesgo de desarrollar LLA es un niño que inherentemente tiene una mayor susceptibilidad a sufrir infecciones (209), sin embargo no hay evidencias al respecto. Esto enfatiza la importancia de evaluar el MHC y su asociación con la LLA y en general con la LA.

Se han sido estudiados otros factores del huésped, tal es el caso del gen ALL1, que se relaciona con un 5 a 10% de casos de leucemias agudas (216) y otros que también se encuentran como son el c-abl, tal-1, Ttg-1, HOX-11 y HRX (217,218). La translocación 11q23 (MLL-AF4), aparece hasta en un 85% de los casos de LLA y en un 50% de las LMA (el rearrreglo génico MLL-AF6, MLL-AF9; MLL-AF10), en el grupo de edad de menores de un año. La hiperdiploidía y la translocación t(12;21)(p13;q22), aparecen en el 35 y 20% de los casos respectivamente, de las LLA de precursores de células B, en niños menores de 15 años (219).

Exposiciones en el hogar.

Volviendo a los factores ambientales, es importante señalar que hay algunos factores que requieren de mayor investigación, como son las exposiciones en el hogar. Tanto los campos electromagnéticos, como el vivir cerca de plantas nucleares, han sido de las exposiciones en el hogar de los niños más estudiadas y que han generado grandes controversias (220) como ya ha sido mencionado. No obstante existen otras que requieren mayor estudio. Pueden existir exposiciones por la proximidad a una industria altamente tóxica o la cercanía a basureros (221), así como la exposición a zonas de alto tránsito vehicular (222-224) que se ha asociado con un riesgo hasta de 4.7 (IC 95% 1.6-13.5) para desarrollar leucemia y por el otro lado las exposiciones propias del hogar como son el uso de medicamentos o la exposición a alguna sustancia como insecticidas (124, 225-228). No obstante la mayoría de estos estudios han tenido como limitante la falta de poder para demostrar asociaciones consistentes; además dejan de lado la susceptibilidad propia del niño (229).

Infecciones durante el primer año de vida.

Un factor que se ha considerado como muy importante para explicar la causalidad de la leucemia, y en particular de la LLAc (LLA común, se le nombra así por tener un marcador en su inmunofenotipo CD10 positivo), es la presencia de infecciones durante el primer año de la vida (230). En diferentes estudios se ha encontrado que los niños que padecen infecciones tempranas (por lo general durante el primer año de la vida) tienen un menor riesgo de desarrollar LLA (60, 231,232); aunque estos resultados no han sido consistentes (233,234). Greaves y cols. señalan que un niño puede tener una mutación durante la etapa intrauterina y que al presentar infecciones tardías (después del primer año de vida), esto puede provocar una respuesta muy agresiva a la infección que puede traer como consecuencia una segunda mutación con el subsiguiente resultado de una LLA (62,87,213,235,236). A pesar del desarrollo teórico de esta hipótesis, los riesgos en los estudios han sido poco precisos, además de que se han utilizado diferentes técnicas para medir la presencia de infecciones durante el primer año; por lo que este factor requiere mayor investigación.

Tiempo Vulnerable.

Un aspecto que a pesar de su gran importancia en la investigación epidemiológica, en ocasiones se ha dejado de lado, es el tiempo en el cual ocurre la exposición. Ya Greaves señala la importancia de que la infección ocurra en un momento en particular, entre los dos y tres años de edad (237), para el desarrollo de la LLAc. La exposición de un niño a radiaciones en etapas más tempranas de la vida, se ha asociado a un mayor riesgo de leucemia aguda (78) y se señala que tiene un menor período de latencia. Hertz-Picciotto y cols. publicaron un artículo, donde resaltan la importancia de evaluar el tiempo de la vida o del desarrollo del organismo, en el cual se presenta una exposición (238); el efecto de dicha exposición variará en dos individuos que se pueden exponer a lo mismo por el período de desarrollo del individuo o del órgano en particular (239-244). Algunos de los factores que pueden influir sobre la toxicidad de una sustancia en el organismo, varían de acuerdo a la edad; este es el caso de la absorción, metabolismo, detoxificación y excreción de compuestos xenobióticos; de la misma forma en los niños puede existir inmadurez en las funciones bioquímicas y fisiológicas de la mayor parte de los sistemas del cuerpo, así como variación en la composición corporal (de agua, grasa, proteína y contenidos minerales) (240,244,245). Estos factores pueden volver al neonato muy sensible a las sustancias químicas (244-246).

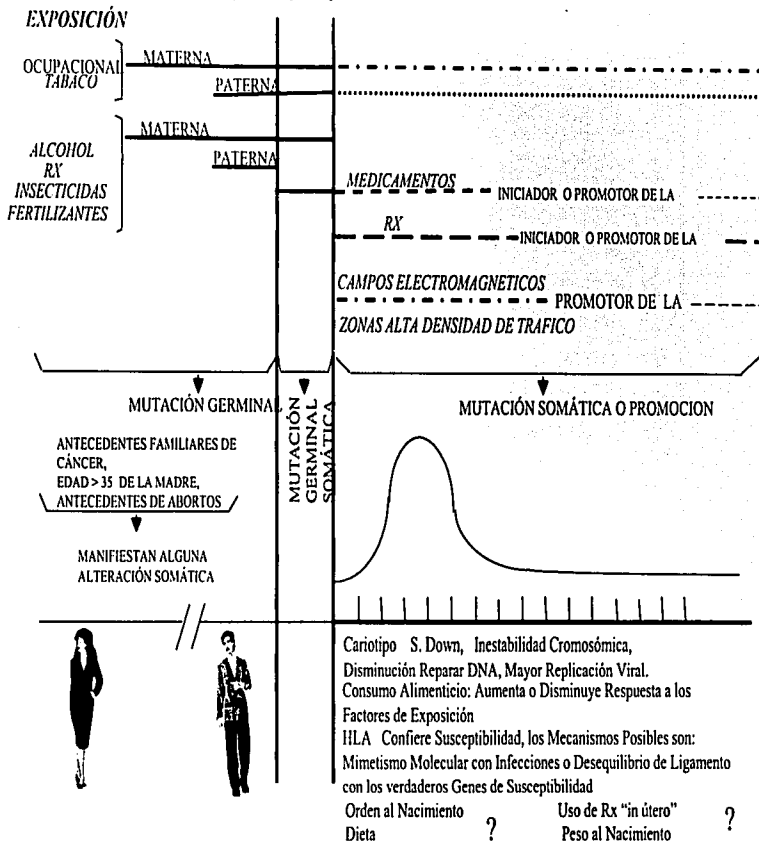
Al considerar la importancia del tiempo en el que ocurre la exposición aparte de tomar en cuenta el estado de desarrollo del órgano que se puede afectar; es también importante evaluar si la exposición ocurrió en la etapa prenatal, durante el embarazo o postnatalmente (Figura 3) (242). Por ejemplo las exposiciones que afectan el óvulo materno, pueden haber ocurrido periconcepcionalmente o incluso con mucho tiempo antes de la concepción, dado que el óvulo se encuentra ya formado (239), mientras que las exposiciones que afectan al espermatozoide o sustancias que pudieran concentrarse en el semen, sólo pueden afectar periconcepcionalmente, ya que el semen y los espermatozoides que llevan a cabo la fecundación se forman horas o pocos días antes de la concepción (239). También se ha observado que algunas sustancias que se almacenan en la grasa o el hueso de la madre, pueden ser removidas con el embarazo y causarle daño al feto (239). Alguna exposición muy importante durante el embarazo podría estar más asociada con la LMA, ya que los casos que ocurren en niños recién nacidos por lo general pertenecen a este tipo de leucemia; en cambio las exposiciones que se presentan entre los dos y cuatro años, podrían relacionarse más con la LLAc ya que este es su pico de edad de aparición (62).

En conclusión, de los factores ambientales que con mayor consistencia se han asociado al desarrollo de la LA son la exposición "in útero" a rayos x y la ocupación de los padres.

especialmente pinturas, metales e insecticidas. No obstante al ser evaluados no se ha tomado en cuenta la susceptibilidad del niño. El síndrome de Down es el modelo natural que refleja una susceptibilidad a la LA; entre los que se hallan también los genes del MHC. otro factor que puede aumentar su susceptibilidad es algún tipo particular de HLA. Además los factores ambientales pudieran tener una mayor influencia en el niño susceptible, si la exposición ocurre en un tiempo donde aumente su vulnerabilidad (Figura 3).

TESIS CON
FIRMA DE ORIGEN

Figura 3. Marco Conceptual, para el estudio de los factores de riesgo de la leucemia aguda en niños. Interacción de tres fenómenos: Exposición, Susceptibilidad y Tiempo Vulnerable.



TESIS CON
 VAL.

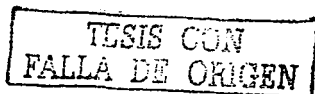
MARCO TEORICO (Figura 3).

Con base a lo anterior se puede señalar que la leucemia aguda es el resultado de la interacción de diferentes "fenómenos"³; Exposición, susceptibilidad y tiempo.

Al hablar de la exposición como un fenómeno se pretende señalar que existen evidencias de que las exposiciones provocan la leucemia aguda (LA) en la infancia. Sin embargo no se puede hablar de una sola exposición, ya que aún existen diferentes tipos de ellas. La más consistente con el desarrollo de la LA es la exposición "in útero" a radiaciones (235) y le siguen en consistencia las exposiciones ocupacionales (65-67), especialmente aquellas que tienen que ver con el uso de derivados del petróleo. No obstante existen otro tipo de exposiciones como son las biológicas, tal es el caso de los agentes infecciosos (229,247-251) las químicas como puede ser los alimentos contaminados con plaguicidas (146,155) o el uso de medicamentos como el cloramfenicol (79). Un aspecto que es necesario resaltar es que muy pocos casos de LA pueden explicarse por los factores de exposición que actualmente se conocen y menos por un sólo factor.

A pesar de que los riesgos para desarrollar LA puedan ser altos, en el caso de la ocupación paterna entre 2 y 5 (65); en realidad son pocos los casos que se encuentran asociados a cada factor en particular. En este sentido la idea de este estudio es no buscar una exposición específica sino más bien un fenómeno llamado exposición. El niño para desarrollar LA se tuvo que exponer ¿a qué? pudo haber sido a rayos X durante el embarazo, un agente infeccioso durante los primeros dos y tres años de vida, un agente tóxico en la comida o en el ambiente, a campos electromagnéticos, a diferentes agentes en el ambiente de trabajo del padre o de la madre, etc. Para desarrollar la enfermedad se tuvo que exponer. Pudiera no ser tan importante la especificidad de la exposición ya que los factores involucrados con el desarrollo de la LA no sólo se asocian con la LA, por ejemplo los rayos X se asocian al cáncer de tiroides (78); el uso del tabaco por parte de los padres y la exposición a hidrocarburos a los linfomas (252,253); los campos electromagnéticos y vivir cerca de zonas con alta densidad de tráfico con tumores del sistema nervioso central (112,222,254). Quizá alguna exposición pueda ser específica para la LA como el caso del virus HTLV-VI en la LA de células T (247,249), pero esto no es la regla. Esa especificidad quizás tenga que ver más con la susceptibilidad del niño y con el tiempo en el cual se lleva a cabo la exposición y esto también podría explicar por qué muchos niños han estado expuestos al mismo factor y sólo algunos desarrollan la enfermedad.

³ Este término se ha preferido utilizar, para hacer alusión no a un sólo factor. En términos generales se puede señalar que un fenómeno se refiere a un conjunto de factores.



El factor de susceptibilidad que más se acepta relacionado al desarrollo de LA y que resulta más importante, es el síndrome de Down. Existen otros síndromes que se asocian con un alto riesgo de desarrollar LA como son el síndrome de Li-Fraumeni (163,255), el síndrome de Bloom, la anemia de Fanconi, el síndrome de Blaefan-Diamond y el de Sewachman-Diamond, entre otros (163,256); no obstante estos padecimientos representan un pequeño porcentaje del total de casos con LA (163). De por sí las exposiciones a rayos x in útero y el síndrome de Down, sólo representan un 10% de los casos con LA (235); el gen ALL1 sólo se asocia con el 5% de los casos con LA (216). No obstante es posible que la mayor parte de alteraciones cromosómicas, y por consiguiente genéticas, que predisponen a la LA se desconozcan (163,219).

Otro factor que también aumenta la susceptibilidad es el MHC, sobre todo para sufrir LLA, ya que como se señaló anteriormente, la asociación entre un alelo HLA y un factor oncogénico pueden desencadenar el desarrollo de leucemia (87,163,203,209,211,257); puede existir una respuesta exagerada a una infección común y dicha respuesta está regulada por el sistema HLA (209) y además dependiendo de algún alelo del MHC, algún virus pudiera no ser reconocido como extraño por el organismo y burlar las barreras de defensa inmunológica contra el cáncer (195,201,203,204,209). Este último factor por sí mismo podría ser la base para el desarrollo de la LA, no obstante desde el punto de vista de Greaves (87,258) al no ocurrir una infección temprana en el niño (antes del año de vida), la respuesta que se provoque en el aparato inmunológico al sufrir una infección tardía, será mucho más agresiva, lo que puede provocar una segunda mutación y esto traer como consecuencia el desarrollo de la LLA. Graves y Chan señalan que la primera mutación no necesariamente es germinal, sino más bien que esa mutación pudiera ser espontánea y que esto se debe a que durante el primer año estiman que se producen 1.8×10^{13} linfocitos pre B, lo cual podría provocar una alta probabilidad de una mutación espontánea (259) y si entre los dos y cuatro años ocurre una infección se puede desarrollar la LLA. Esto sugiere la participación del MHC, si ocurre una infección tardía, en un niño que sufrió una mutación espontánea y además su MHC no puede regular el ataque contra ese agente infeccioso (se piensa en un virus(260)), esto generaría una respuesta exagerada contra la infección y provocaría la segunda mutación necesaria para el desarrollo de la LLA (54,209). Por lo tanto el evaluar el MHC en el niño con síndrome de Down tendría una gran importancia, por lo siguiente: Al evaluar el MHC en población no susceptible, pensando en la población control, estos niños podrían tener el mismo alelo de riesgo (o protección) de HLA que un niño que sí desarrolla LLA u otro tipo de LA, ya que esos niños controles podrían no haber sufrido la primera mutación. En el niño Down, ya existe una primera mutación y aunque la

trisomía 21 o las alteraciones que se pudieran dar en los genes de la familia *ETS* (170) no fueran los factores que directamente predisponen a la LA, en el síndrome de Down si existe una baja capacidad de reparación del ADN (161,163), por lo que ellos tendrían un mayor riesgo de presentar una mutación espontánea en sus células pre B. De la misma forma si se presenta la mutación espontánea más si se tiene el alelo de riesgo de HLA (o no tiene uno de protección), al provocarse una respuesta exagerada a una infección y si además en ese tiempo el niño se expone a un factor que tenga el potencial para causar leucemia, el niño en ese instante la desarrolla.

Greaves y cols. proponen que la susceptibilidad para la LLA es más adquirida que germinal (87,259), como lo propone la teoría de Knudson o la hipótesis de Gardner, para explicar los casos de LLA aparecidos en Sellafield, donde Gardner y cols. señala que existe una mutación en los padres que transmiten a su progenie (76,261); situación que ha sido ampliamente criticada (85,220,262,263). Dentro de esa susceptibilidad adquirida, también se podría incluir a la que es provocada por la dieta (carencial)(147) y aún por eventos estresores (264,265). No obstante estos dos últimos factores ameritan una mayor investigación, considerando la limitante de establecer una adecuada relación causal, ya que estos factores pudieran provocar una determinada susceptibilidad tanto para las sustancias cancerígenas, como es el caso de que algunas deficiencias nutricionales se asocian a un mayor efecto de las radiaciones (151), como una pobre respuesta contra las células neoplásicas (266). Estos factores sin embargo, actúan en un momento específico de la vida del niño, por lo que se puede considerar que la predisposición es sólo momentánea. Esto reviste gran importancia ya que un niño con una alta susceptibilidad a la LA como es el niño con síndrome de Down, al exponerse a un factor potencialmente leucemiogénico, puede desarrollar LA si la exposición ocurre en un momento en que aumenta la susceptibilidad a ese factor. Por consiguiente dos niños Down que se exponen al mismo factor de riesgo, lo que puede determinar que uno desarrolle LA y otro no, es que debe tener un tiempo de mayor susceptibilidad.

Por último habrá que considerar que ese "tiempo de mayor susceptibilidad"; no solamente lo puede determinar una respuesta anormal o normal a una infección donde las células B pudieran ser más susceptibles a mutar, o por una deficiencia de algún nutriente en particular o por algún factor estresor; sino también ese tiempo puede ser un tiempo biológicamente determinado. El pico de edad de la LLA (especialmente la LLAc) es entre los 2 y 4 años y la LMA no tiene un pico de edad claro en menores de 15 años. Greaves señala que en esta edad donde un niño que ya presentó una mutación espontánea durante el primer año de vida, está más predispuesto a desarrollar una segunda

mutación, en respuesta a una infección (54,258,259). Si se deja de lado esa hipótesis y se considera que durante los primeros tres años de la vida hay una gran producción de células del aparato inmunológico sobre todo de células pre B (267), esto por sí mismo, al encontrarse en un nivel de alta proliferación aumentaría el efecto de cualquier agente cancerígeno, desde un infeccioso hasta un químico (241,242,250). El aceptar que este tiempo donde el niño se vuelve más vulnerable a los agentes cancerígenos, es un tiempo biológicamente determinado, donde el tejido o el órgano afectado se encuentra en mayor proliferación, explicaría los picos de edad que aparecen en las diferentes neoplasias (40,241-243,268). Sin embargo este tiempo biológico de mayor vulnerabilidad explicaría solamente los casos de cáncer que aparecen en los picos de edad y la susceptibilidad momentánea podría explicar los casos que aparecen fuera de los picos de edad. Por ejemplo si un niño susceptible (síndrome de Down) a la edad de 8 años sufre una infección por un agente que no es bien reconocido por el MHC o provoca una respuesta anormal o simplemente provoca una mayor proliferación de células B, la infección si es provocada por un virus oncogénico podría ser suficiente para causarle una neoplasia o volverlo muy vulnerable para el efecto de otro factor oncogénico (rayos x, campos electromagnéticos, etc.) y esto finalmente llevarlo al desarrollo de una LA.

Recalcando se puede señalar entonces que son tres fenómenos los relacionados con la causalidad de la LA: La exposición, la susceptibilidad y el tiempo. Esos tres fenómenos guardan un estrecho equilibrio en la naturaleza. Por consiguiente en una sociedad donde la población susceptible aumente junto con los factores de exposición, aumentará la frecuencia de LA.

BIBLIOGRAFIA DE ANTECEDENTES Y MARCO CONCEPTUAL.

1. Shulte PA. A conceptual and historical framework for molecular epidemiology. En Schulte PA & Perera FP. *Molecular Epidemiology. Principles and practices*. San Diego: Academic Press, Inc. 1993; 3-44.
2. Loomis D, Wing S. Is molecular epidemiology a germ theory for the end of the twentieth century? *Int J Epidemiol* 1990; 19:1-3.
3. Hulka BS. Overview of biological markers. En Hulka, Wilcosky TC, Griffith JD. *Biological Markers in Epidemiology*. New York: Oxford University Press 1990; 3-15.
4. Ambrosone CB, Kadlubar FF. Toward an integrated approach to molecular epidemiology. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 912-918.
5. Gorodezky C. Desarrollo global e histórico de IMETAF en México. *Gac Med Mex* 1997; 133(Suppl 1): 5-12.
6. Tapia-Conyer R. La epidemiología molecular en la transición epidemiológica. *Gac Med Mex* 1997; 133(Suppl 1): 161-166.
7. Perera FP. Environment and cancer: Who are susceptible? *Science* 1997; 278: 1068-1073.
8. Moolgavkar S, Woodward A, Krewski D, Cardis E, Zeise L. Future perspectives, unresolved issues and research needs. En Moolgavkar S, Krewski D, Zeise L, Cardis E, Moller H. *Quantitative estimation and prediction of human cancer risks*. Lyon: IARC Scientific Publications No. 131. 1999; 305-322.
9. Dorman JS. Molecular Epidemiology: the impact of molecular biology in Epidemiology research. *Rev Med Chil* 2000; 128:1261-1268.
10. Williams JA. Single nucleotide polymorphisms, metabolic activation and environmental carcinogenesis: why molecular epidemiologists should think about enzyme expression. *Carcinogenesis* 2001; 22:209-214.
11. Rothman N, Wacholder S, Caporaso NE, Garcia-Closas M, Buetow K, Fraumeni JF Jr. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1471(2): C1-10.
12. Furberg AH, Ambrosone CB. Molecular epidemiology, biomarkers and cancer prevention. *Trends Mol Med* 2001; 7:517-521.
13. Grant SG. Molecular epidemiology of human cancer: biomarkers of genotoxic exposure and susceptibility. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2001; 20:245-61.
14. Foxman B, Riley L. Molecular epidemiology: focus on infection. *Am J Epidemiol* 2001; 12:1135-1141.
15. Wild CP, Law GR, Roman E. Molecular epidemiology and cancer: promising areas for future research in the post-genomic era. *Mutat Res* 2002; 499:3-12.
16. McMichael AJ. Invited commentary- "Molecular epidemiology": New pathway or new travelling companion? *Am J Epidemiol* 1994; 140:1-11.

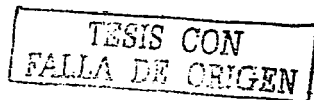
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

17. Savitz DA. In defense of black box epidemiology. *Epidemiology* 1994; 5:550-552.
18. Coughlin SS. Scientific paradigms in epidemiology and professional values. *Epidemiology* 1998; 9(5):
19. López-Carrillo E. La aplicación de la biología molecular en la epidemiología. Algunas consideraciones metodológicas. *Gac Med Mex* 1997; 133(Suppl 1):19-27.
20. Trichopoulos D. The future of epidemiology. *Br Med J* 1996; 313:436-437.
21. Boffetta P. Molecular epidemiology. *J Intern Med* 2000; 248:447-454.
22. Albertini RJ. Developing sustainable studies on environmental health. *Mutat Res* 2001; 480-481:317-331.
23. Hoppin JA, Tolbert PE, Taylor JA, Schroeder JC, Holly EA. Potential for selection bias tumor tissue retrieval in molecular epidemiology studies. *Ann Epidemiol* 2002; 12:1-6.
24. Shulte PA. Projection of molecular epidemiology in medicine. *Gac Med Mex* 1997; 133(Suppl 1):155-159.
25. Bergen AW, Caporaso. Cigarette smoking. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1365-1375.
26. Proctor RN. Tobacco and the global lung cancer epidemic. *Nature Rev Cancer* 2001; 1:82-86.
27. Tomatis L, UHF J. Evolution of cancer etiology and primary prevention. *Environ Health Perspect* 2001; 109(10): 5-7.
28. Montesano R, may J. Environmental causes of human cancers. *Eur J Cancer* 2001; 37:S67-S87.
29. Carpenter DO, Arcaro K, Spink DC. Understanding the human health effects of chemical mixtures. *Environ Health Perspect* 2002; 110(Suppl 1):25-42.
30. Carbone D. Smoking and cancer. *Am J Med* 1992; 93(Suppl 1A):13-17.
31. Prescott E, Hipp M, Schonhr P, Ole-Hein H, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *Br Med J* 1998; 316:1043-1047.
32. Perera FP. Molecular epidemiology: On the path to prevention? *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:602-612.
33. Viniestra-Velázquez L. La crítica y el conocimiento. *Rev Invest Clin* 2001; 53:181-192.
34. Susser M. System and level of organization. En *Causal thinking in the health sciences concepts and strategies of epidemiology*. New York: Oxford University Press 1973: 48-63.
35. Viniestra L. Acerca de la significación biológica. En García Ramos, Pérez Tamayo R, Viniestra L. *Ciencia y filosofía: tres ensayos*. México, DF: Alambra Mexicana. 1984:57-116.

36. Isenberg HD. Pathogenicity and virulence: Another view. *Clinical Microbiology Review* 1988; 1:40-53.
37. Gordis L. Introduction. En *Epidemiology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1996:3-12.
38. Poole C. Causal Values. *Epidemiology* 2001; 12:139-141
39. Holman CDAJ, Arnold-Reed DE, de Klerk N, McComb C, English DR. A psychometric experiment in causal inference to estimate evidential weights used by epidemiologists. *Epidemiology* 2001; 12:246-255.
40. Laconi E, Pani P, Farber E. The resistance phenotype in the development and treatment of cancer. *Lancet Oncol* 2000; 1:235-240
41. Knudson AG, Meadows AT. Regresión of neuroblastoma IV-S genetic hipótesis. *New Engl J Med* 1980; 22:1254-1256.
42. Holtzman NA, Marteau TM. Will genetics revolutionize medicine? *New Engl J Med* 2000; 343: 1496-1498.
43. Peto J. Cancer epidemiology in the last century and the next decade. *Nature* 2001; 411:390-395.
44. Ponder BAJ. Cancer genetics. *Nature* 2001; 411:336-341.
45. Samaja J. La combinación de métodos: pasos para una comprensión dialéctica del trabajo interdisciplinario. *Educ Med Salud* 1992; 26(1)4-34.
46. Fajardo-Gutiérrez A, Mejía-Aranguré M, Gómez-Delgado A, Mendoza-Sánchez H, Garduño-Espinosa J, Martínez-García C. Epidemiología de las neoplasias malignas en niños residentes del Distrito Federal (1982-1991). *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995; 52:507-516.
47. Fajardo-Gutiérrez A, Mejía-Aranguré JM, Hernández-Cruz L, Mendoza-Sánchez HF, Garduño-Espinosa J, Martínez-García MC. Epidemiología descriptiva de las neoplasias malignas en niños. *Pan Am J Public Health* 1999; 6:75-88.
48. Draper GJ, Kroll ME, Stillier CA. Childhood cancer. *Cancer Surv* 1994; 19/20 (Trends in cancer incidence and mortality):493-517.
49. Mangano JJ. A rise in the incidence of childhood cancer in the United States. *Int J Health Serv* 1999; 29:393-408.
50. Mejía-Aranguré JM, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Farfán-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; 27:223-7.
51. Mejía-Aranguré JM, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Paredes-Aguilera R, Flores-Aguilar H, Martínez-García MC. Incidencia de las leucemias agudas en niños de la ciudad de México, de 1982 a 1991. *Salud Publica Mex* 2000; 42:431-437.
52. Fajardo-Gutiérrez A, Navarrete-Martínez A, Reynoso-García M, Zarzosa-Morales ME, Mejía-Aranguré M, Yamamoto-Kimura LT. Incidence of malignant neoplasm

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

- in children attending social security hospitals in Mexico City. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29:208-12.
53. Fajardo-Gutiérrez A, Mejía-Aranguré JM, Juárez-Ocaña S, González-Miranda G, Carreón-Cruz R, Rendón-Macías E y cols. Epidemiología de las neoplasias malignas en niños derecho habientes del IMSS atendidos en los diferentes Centros Médicos del Instituto Mexicano del Seguro Social. En García-Peña MC, Reyes-Morales H, Viniestra-Velázquez L. Las múltiples facetas de la investigación en Salud: Proyectos estratégicos del Instituto Mexicano del Seguro Social. México: Instituto Mexicano del Seguro Social. 2001:221-240.
 54. Greaves M. The New Biology of leukemia. En Henderson ES, Lister TA, Greaves MF. *Leukemia*. Philadelphia: WB Saunders Company 1996: 34-45.
 55. Kramárová E, Stiller CA, Ferlay J, Parkin DM, Draper GJ, Michaelis J, et al. International classification of childhood cancer 1996. Lyon: IARC Technical Report No. 29; 1996.
 56. Josefson D. New childhood leukaemia identified by gene chip technology. *Br Med J* 2001; 323:1388.
 57. Armstrong SA, Staunton JE, Silverman LB, Pieters R, den Boer ML, Minden MD y cols. MLL translocations specify a distinct gene expression profile that distinguishes a unique leukemia. *Nature Genet* 2002; 30:41-47.
 58. 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.
 59. 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.
 60. 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.
 61. Velásquez PL. Exposición a campos electromagnéticos y su asociación con leucemia en niños residentes del Distrito Federal. Tesis para obtener el grado de Maestro en Ciencias Sociomédicas "Epidemiología". Tutor: Fajardo-Gutiérrez A. UNAM 1998
 62. Ross JA, Davies SM, Potter JD, Robison LL. Epidemiology of childhood leukemia, with a focus on infants. *Epidemiol Rev* 1994; 16:243-272.
 63. Smith MA, Ries LAG, Gurney JG, Ross JA. Leukemia. En Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 19975-1995. National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999: 17-34.



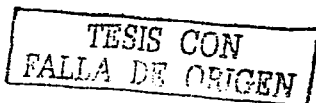
64. Sharp L, Cotton S, Little J. Descriptive epidemiology. Little J. Epidemiology of childhood cancer. Lyon, France: IARC Scientific Publications No. 149. 1999:10-66.
65. Savitz DA, Jianhua Chen. Parental occupation and childhood cancer: Review of epidemiologic studies. Environ Health Perspect 1990; 88:325-337.
66. 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.
67. Colt JS, Blair A. Parental occupational exposures and risk of childhood cancer. Environ Health Perspect 1998; 106(Suppl 1):909-925
68. Shi L, Chia S-E. A review of studies on maternal occupational exposures and birth defects, and the limitations associated with these studies. Occup Med 2001; 51:230-244.
69. Feychting M, Plato N, Ahlbom A. Paternal occupational exposures and childhood cancer. Environ Health Perspect 2001; 109:193-196.
70. Schnitzer PG, Olshan AF, Savitz DA, Erickson JD. Validity of mothers' report of fathers' occupation an congenital malformations. Am J Epidemiol 1995; 141:872-877.
71. Fritschi L, Siemiatycki J, Richardson L. Self-assessed versus expert-assessed occupational exposures. Am J Epidemiol 1996; 144:521-527.
72. Annegers JF. Studying parental occupation and childhood cancer (editorials). Epidemiology 1992; 3:1-2.
73. Ross JA, Swensen AR. Prenatal epidemiology of pediatric tumors. Current Oncology Reports 2000; 2:234-341.
74. Plato N, Steineck G. Methodology and utility of a job-exposure matrix. Am J Ind Med 1993; 247:491-502.
75. Carpenter DO, Arcaro K, Spink DC. Understanding the human health effects of chemical mixtures. Environ Health Perspect 2002; 110(Suppl 1):25-42.
76. Lord BI. Transgenerational susceptibility to leukaemia induction resulting from preconception, paternal irradiation. Int J Radiat Biol 1999; 75:801-810.
77. Mole RH. Ionizing radiations and human leukemia. En: Henderson ES, Lister TA. (eds) Leukemia Filadelfia:W.B. Saunders Company (5th edition) 1990:253-269.
78. Miller RW. Special Susceptibility of the child to certain radiation-induced cancers. Environ Health Perspect 1995; 103(Suppl 6):41-44.
79. Linet MS. Physical and chemical agents. En: The leukemias: Epidemiologic aspects. Oxford:Oxford University Press, 1985:123-184.
80. Little J. Ionizing radiation. En Epidemiology of childhood cancer. Lyos, France: IARC Scientific Publications No. 149: 90-147.
81. Lord BI, Wooldford LB, Wang L, McDonald D, Lorimore SA, Stones VA y cols. Induction of lympho-haemopoietic malignancy: impact of preconception paternal irradiation. Int J Radiat Biol. 1998; 74:721-728.



82. Lord BI, Woolford LB, Wang L, Stones VA, McDonald D, Lorimore SA y cols. Tumour induction by methyl-nitroso-urea following preconceptional paternal contamination with plutonium-239. *Br J Cancer* 1998; 78:301-311.
83. Fattibene P, Mazzei F, Nuccetelli C, Risica S. Prenatal exposure to ionizing radiation: sources, affects and regulatory aspects. *Acta Paediatr* 1999; 88:693-702.
84. Lord BI, Hoyes KP. Hemopoietic damage and induction of leukemia in offspring due to preconception paternal irradiation from incorporated plutonium-239. *Radiat Res* 1999; 152:S34-S37.
85. Greaves MF. The Sellafield childhood leukemia cluster: Are germline mutations responsible? *Leukemia* 1990; 4:391-396.
86. Greaves MF. Aetiology of acute leukaemia. *Lancet* 1997; 349:344-349.
87. Greaves M. Childhood leukaemia. *Br Med J* 2002; 324:283-287.
88. Wertheimer NW, Leeper E. Electrical wiring configurations and childhood cancer. *Am J Epidemiol* 1979; 109:273-284.
89. Savitz DA, Wachtel H, Barnes FA, John EM, Tvrdik JG. Case-control study of childhood cancer and exposure to 60-Hz magnetic fields. *Am J Epidemiol* 1988; 128:21-38.
90. Monson RR. Editorial commentary: epidemiology and exposure to electromagnetic fields. *Am J Epidemiol* 1990; 131:774-775.
91. Taubes G. EMF-Cancer links: yes, no, and maybe. *Science* 1993; 262:649.
92. Brouwer FP. Re: "Case-control study of childhood cancer and exposure to 60-Hz magnetic fields". *Am J Epidemiol* 1995; 141:375-376.
93. Poole C. Invited commentary: Evolution of epidemiologic evidence on magnetic fields and childhood cancers. *Am J Epidemiol* 1996; 143:129-132.
94. Campion EW. Power lines, cancer, and fear. *New Engl J Med* 1997; 337:44-46.
95. Taubes G. Magnetic field-cancer link: Will it rest in peace? *Science* 1997; 277:29.
96. Linet MS, Hatch EE, Kleinerman RA, Robison LL, Kaune WT, Friedman DR y cols. Residential exposure to magnetic fields and acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med* 1997; 337:1-7.
97. UK Childhood Cancer Study Investigators. Exposure to power-frequency magnetic fields and the risk of childhood cancer. *Lancet* 1999; 354: 1925-1931.
98. Wartenberg D. The potential impact of bias in studies of residential exposure to magnetic fields and childhood leukemia. *Bioelectromagnetics* 2001; Suppl 5:S32-S47.
99. Wartenberg D. Leukemia and exposure to magnetic fields. *N Engl J Med* 1997; 337:1471.
100. Stevens RG. Leukemia and exposure to magnetic fields. *N Engl J Med* 1997; 337: 1471-1472.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

101. Levallois P, Gauvin D. Leukemia and exposure to magnetic fields. *N Engl J Med* 1997; 337: 1472.
102. Gochfeld M. Leukemia and exposure to magnetic fields. *N Engl J Med* 1997; 337: 1472.
103. Funk H. Leukemia and exposure to magnetic fields. *N Engl J Med* 1997; 337:1472.
104. Neutra RR. Leukemia and exposure to magnetic fields. *N Engl J Med* 1997; 337:1473.
105. Kabat GC. Leukemia and exposure to magnetic fields. *N Engl J Med* 1997; 337:1473.
106. Savitz DA, Pearce N, Poole C. Update on methodological issues in the epidemiology of electromagnetic fields and cancer. *Epidemiol Rev* 1993; 15:558-566.
107. Zahm SH, Devesa SS. Childhood cancer: overview of incidence trends and environmental carcinogens. *Environ Health Perspect* 1995;103(Suppl 6):177-184.
108. Auvinen A, Linet MS, Hatch EE, Kleinerman RA, Robison L, Kaune WT y cols. Extremely low-frequency magnetic fields and childhood acute lymphoblastic leukemia: an exploratory analysis of alternative exposure metrics. *Am J Epidemiol* 2000; 152:20-31.
109. Kleinerman RA, Kaune WT, Hatch EE, Wacholder S, Linet MS, Robison LL y cols. Are children living near high-voltage power lines at increased risk of acute lymphoblastic leukemia? *Am J Epidemiol* 2000; 151:512-515.
110. Savitz DA, Poole C. Do studies of wire code and childhood leukemia point towards or Hawaii from magnetic fields as the causal agent? *Bioelectromagnetics* 2001; Suppl 5:S69-S85.
111. Greenland S, Sheppard AR, Kaune WT, Poole C, Kelsh M. A pooled análisis of magnetic fields and childhood leukemia. *Epidemiology* 2000; 11:624-634.
112. Anders Ahlbom, Cardis E, Green A, Linet M, Savitz D, Swerdlow A. ICNIRP (International for Non-Ionizing Radiation Protection) Standing Committee on Epidemiology. *Environ Health Perspect* 2001; 109 (Suppl 6):911-933.
113. Ansell P, Bull D, Roman E. Childhood leukaemia and intramuscular vitamin K: findings from a case-control study. *Br Med J* 1996; 313:204-205.
114. Little J. Medical history of the index child. *En Epidemiology of childhood cancer*. Lyon, France: IARC Scientific Publications No. 149: 304-341.
115. Ross JA, Davis SM. Vitamin K prophylaxis and childhood cancer. *Med Ped Oncol* 2000; 34:434-7.
116. Alexander FA, Ricketts TJ, McKinney PA, Cartwright RA. Community lifestyle characteristics and risk of acute lymphoblastic leukemia in children. *Lancet* 1990; 336:1461-1465..



117. Robison LL. Incidence, origins, epidemiology. En. Bast Jr. RC, Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei E. Cancer Medicine 5e. Hamilton, Ontario: BC Decker Inc. 2000:2128-2130.
118. Parkin DW, Stiller CA. Childhood cancer in developing countries: environmental factors. Int J Pediatr Hematol Oncol 1995; 2:411-417.
119. John EM, Savitz DA, Sandler DP. Prenatal exposure to parents' smoking and childhood cancer. Am J Epidemiol 1991; 133:123-132.
120. van Duijn CM, van Steensel-Möll 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.
121. Little J. Lifestyle. En Little J Epidemiology of childhood cancer. Lyons, France: IARC Scientific Publications No. 149. 1999: 242-278.
122. Carbone D. Smoking and cancer. Am J Med 1992; 93(Suppl 1A):13-17.
123. Siegel M. Smoking and leukemia: evaluation of a causal hypothesis. Am J Epidemiol 1993; 138:1-9.
124. 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.
125. 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.
126. Klebanoff MA, Clemens JD, Read JS. Maternal smoking during pregnancy and childhood cancer. Am J Epidemiol 1996; 144:1028-1033.
127. Aplenc R, Lange B. Pediatric acute myeloid leukemia. En En. Bast Jr. RC, Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei E. Cancer Medicine 5e. Hamilton, Ontario: BC Decker Inc. 2000:2151-2156.
128. Kilpatrick SJ Jr. Re: "Prenatal exposure to parents' smoking and childhood cancer." (Letter). Am J Epidemiol 1992; 135:712
129. Witorsh P, Wu JM, LeVois ME. Re: "Prenatal exposure to parents' smoking and childhood cancer." (Letter). Am J Epidemiol 1992; 135:713.
130. Lee PN. Re: "Prenatal exposure to parents' smoking and childhood cancer." (Letter). Am J Epidemiol 1992; 135:713-714.
131. Landau E. Re: "Prenatal exposure to parents' smoking and childhood cancer." (Letter). Am J Epidemiol 1993; 137:1282.
132. Sorahan T, McKinney PA, Mann JR, Lancashire RJ, Stiller CA, Birch JM, Dodd HE. Childhood cancer and parental use of tobacco: findings from the inter-regional epidemiological study of childhood cancer (IRESCC). Br J Cancer 2001; 84:141-146.

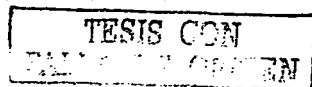
TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

133. Wagenknecht LE, Burke GL, Perkins LL, Haley NJ, Friedman GD. Misclassification of smoking status in the CARDIA study: a comparison of self-report with serum cotinine levels. *Am J Public Health* 1992; 82:33-36.
134. Caraballo RS, Giovino GA, Pechacek TF, Mowery PD. Factors associated with discrepancies between self-reports on cigarette smoking and measured serum cotinine levels among persons aged 17 years or older. *Am J Epidemiol* 2001; 153:807-14.
135. Jarvis MJ, Tunstall-Pedoe H, Feyerabend C, Vesey C, Saloojee Y. Comparison of tests used to distinguish smokers from nonsmokers. *Am J Public Health* 1987; 77:1435-1438.
136. Schulte-Hobein B, Schwartz-Bickenbach D, Abt S, Plum C, Nau H. Cigarette smoke exposure and development of infants throughout the first year of life: influence of passive smoking and nursing on cotinine levels in breast milk and infant's urine. *Acta Paediatr* 1992; 81:550-557.
137. Infante-Rivard C, Krajinovic M, Labuda D, Sinnett D. Parental smoking, CYP1A1 genetic polymorphisms and childhood leukemia (Québec, Canada). *Cancer Causes Control* 2000; 11:547-553.
138. Biondi A, Cimino G, Pieters R, Pui CH. Biological and therapeutic aspects of infant leukemia. *Blood* 2000; 96:24-33.
139. Bigbee WL, Day R, Grant S, Keohavong P, Xi L, Zhang L, Ness R. Impact of maternal lifestyle factors on newborn HPRT mutant frequencies and molecular spectrum - Initial results from the prenatal exposures and preeclampsia prevention (PEPP) study. *Mut Res* 1999; 431: 279-289.
140. Ross JA., Maternal diet and infant leukemia: a role for DNA topoisomerase II inhibitors? *Int J Cancer* 1998; 11:26-28.
141. Kesmodel U., Bringe drinking in pregnancy, frequency and methodology. *Am J Epidemiol* 2001; 154:777-782.
142. Kesmodel U, Olsen SF. Self reported alcohol intake in pregnancy: comparison between four methods. *J Epidemiol Community Health* 2001; 55:738-745.
143. Kesmodel U, Olsen SF, Secher NJ. Does alcohol increase the risk of preterm delivery? *Epidemiology* 2000; 11:512-518.
144. Kilduff C, Dyer S, Egbeare D, Francis, Robbe I. Re: Does alcohol increase the risk of preterm delivery? *Epidemiology* 2001; 12:589.
145. Kesmodel U, Secher NJ, Olsen SF. Re: Does alcohol increase the risk of preterm delivery. *Epidemiology* 2001; 12:589-590.
146. Goldman LR. Children-Unique and vulnerable. Environmental risks facing children and recommendations for response. *Environ Health Perspect* 1995; 103(Suppl 6):13-18.

147. Kien CL. Nutrition an cancer. En Lebenthal E, ed: Textbook of gastroenterology and nutrition in infancy. 2a Ed New York:Raven Press, Ltd., 1989:689-719.
148. Bunnin G, Kuijten R, Buckley J, Rorke L, Meadows A. Relation between maternal diet and subsequent primitive neuroectodermal brain tumors in young children. N Engl J Med 1993; 329:536-541.
149. Desmucles M. Overview of the canadian childhood cancer control program. Child Health 2000: 2nd world congress and exposition, Vancouver, Canada, May 30-June3, 1995; Concurrent conferences on hematology-Oncology:"Challenges in childhood cancer and blood diseases". J Pediatr Hematol Oncol 1996; 18:6.
150. Carr BI. Chemical carcinogens and inhibitors of carcinogenesis in the human diet. Cancer 1985; 55:218-224.
151. Makinodan T, James SJ. Possible role of apoptosis in Immune enhancement and disease retardation with dietary restriction a nd/or very low doses of ionizing radiation. En Hart RW, Neumann DA, Robertson RT. Dietary restriction: implications for the design and interpretation of toxicity and carcinogenicity studies. Washington, D.C.:ILSI Press. 1995:311-325.
152. Instantáneas. Tabaco y dieta. Bol Of Sanit Panam 1992; 112:539.
153. Birch J. Etiology of childhood cancer:Recent findings. Child Health 2000: 2nd world congress and exposition, Vancouver, Canada, May 30-June3, 1995; Concurrent conferences on hematology-Oncology:"Challenges in childhood cancer and blood diseases". J Pediatr Hematol Oncol 1996; 18:5.
154. Willet WC. Nutrition and cancer. Salud Publica Mex 1997; 39:298-309.
155. Schepens PJC, Covaci A, Jorens PG, Hens L, Scharpé S, van Larebeke N. Surprising findings following a belgian food contamination with polychlorobiphenyls and dioxins. Environ Health Perspect 2001; 109:101-103.
156. Day NE, McKeown N, Wong MY, Welch A, Bingham S. Epidemiological assessment of diet: a comparison of a 7-day diary with a food frequency questionnaire using urinary markers of nitrogen, potassium and sodium. Int J Epidemiol 2001; 30:309-317.
157. Willet W. Commentary: Dietary diaries versus food frequency questionnaires- a case of undigestible data. Int J Epidemiol 2001; 30:317-319.
158. Byers T, Treiber F, Gunter E, Coates R, Sowell A, Leonard S y cols. The accuracy of parental reports of their children's intake of fruits and vegetables: validation of a food frequency questionnaire with serum levels of carotenoids and vitamins C, A, and E. Epidemiology 1993; 4:350-355.
159. Magrath I. Molecular epidemiology of cancer in childhood. Child Health 2000: 2nd world congress and exposition, Vancouver, Canada, May 30-June3, 1995; Concurrent conferences on hematology-Oncology:"Challenges in childhood cancer and blood diseases". J Pediatr Hematol Oncol 1996; 18:7.

160. Avet-Loiseau H, Mechinaud F, Harousseau JL. Clonal Hematologic disorders in Down Syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 17:19-24.
161. Robison LL. Down syndrome and leukemia. *Leukemia* 1992; 6(Suppl 1):5-7.
162. Poplack GD. Acute lymphoblastic leukemia. En Pizzo AP, Poplack GD. eds. *Principles and practice of pediatric oncology*. Philadelphia: JB Lippincott, 1989; 323-359.
163. Taylor GM, Birch JM. The hereditary basis of human leukemia. En Henderson ES, Lister TA, Greaves MF. *Leukemia*. Philadelphia: WB Saunders Company 1996:210-245.
164. Mili F, Khoury MJ, 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.
165. 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.
166. Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Risk of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. *Lancet* 2000; 355:165-169.
167. Finette BA, Rood B, Poseno T, Vacek P, Pueschel S, Homans AC. Atypical background somatic mutant frequencies at the HPRT locus in children and adults with Down syndrome. *Mutat Res* 1998; 403:35-43.
168. Barton K, Nucifora G. AML1 haploinsufficiency, gene dosage, and the predisposition to acute leukemia. *BiEssays* 2000; 22:214-218.
169. Levanon D, Glusman G, Bangsow T, Ben-Asher E, Male DA, Avidan N y cols. Architecture and anatomy of the genomic locus encoding the human leukemia-associated transcription factor RUNX1/AML1. *Gene* 2001; 262:23-33.
170. 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 7:251-261.
171. The chromosome 21 mapping and sequencing consortium. Hattori M, Fujiyama A, Talor TD, Watanabe H, Yada T, Park HS y cols. The DNA sequence of human chromosome 21. *Nature* 2000; 405:311-319.
172. Linet MS. Genetic factors. En: *The leukemias: Epidemiologic aspects*. Oxford:Oxford University Press, 1985:79-122.
173. Wshen JJ, Williams BJ, Zipursky A, Doyle J, Sherman SL, Jacobs PA, y cols. Cytogenetic and molecular studies of Down Syndrome individuals with leukemia. *Am J Hum Genet* 1995; 56:915-925.
174. Roitt IM, Delves, PJ. The primary interaction with antigen. En *Essential immunology*. Oxford: Blackwell Science, 2001:80-107.

175. Sette A, Newman M, Livingston B, McKinney D, Sidney J, Ishioka G, et al. Optimizing vaccine design for cellular processing, MHC binding and TCR recognition. *Tissue Antigens* 2002; 59:443-51
176. Toda M, Ono SJ. Genomics and proteomics of allergic disease. *Immunology* 2002; 106:1-10.
177. The MHC sequencing consortium. Complete sequence and gene map of a human major histocompatibility complex. *Nature* 1999; 401:921-923
178. Garza KM, Chan VSF, Ohashi PS. T cell tolerance and autoimmunity. *Rev Immunogenetics* 2000; 2:2-17.
179. Gordon A. Advances in immunology: vaccines and vaccination. *N Engl J Med* 2001; 345:1042-53
180. Eren E, Travers P. The structure of the major histocompatibility complex and its molecular interactions. En: Lechler R, Warrens A. *HLA in health and disease*. London: Academic Press 2000:23-33.
181. Williams A, Au Peh C, Elliott T. The cell biology of MHC class I antigen presentation. *Tissue Antigens* 2002; 59:3-17.
182. Villard J, Masternak K, Lisowska-Grosplette, Fischer A, Reith W. MHC Class II deficiency. A disease of gene regulation. *Medicine* 2001; 80:405-18.
183. Achour A. Major Histocompatibility Complex: Interaction with peptides. *Encyclopedia Of Life Sciences*; Nature Publishing Group 2001; 1-8.
184. Ettinger RA, Nepom GT. Molecular aspects of HLA class II $\alpha\beta$ heterodimers associated with IDDM susceptibility and protection. *Rev Immunogenetics* 2000; 2:88-94.
185. Penn DJ. Major Histocompatibility Complex: Human. *Encyclopedia Of Life Sciences*; Nature Publishing Group 2001;1-6.
186. Mehra NK. Histocompatibility antigens. *Encyclopedia Of Life Sciences*; Nature Publishing Group 2001; 1-6.
187. Wang JO, Watanabe T. Antigen presentation to lymphocytes. *Encyclopedia Of Life Sciences*; Nature Publishing Group 2001; 1-5
188. Milner CM, Duncan CR, Trowsdale J. Molecular genetics of the human major histocompatibility complex En: Lechler R, Warrens A. *HLA in health and disease*. London: Academic Press 2000:35-50.
189. Gruen JR, Meissman SM. Evolving views of the major histocompatibility complex. *Blood* 1997; 11:4252-65.
190. Gruen JR, Meissman SM. Human MHC class III and IV genes and disease associations. *Front Biosci* 2001; 6:D960-72.
191. Penn DJ. Major Histocompatibility Complex (MHC). *Encyclopedia Of Life Sciences*; Nature Publishing Group 2001;1-7.



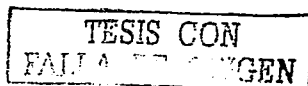
192. Abbas AK, Lichman AH, Pober JS. Disease caused by immune responses: hypersensitivity and autoimmunity. Pennsylvania :WB Saunders Company 2000. pp 404-23.
193. Klein J, Sato A. The HLA system. First of two parts. N Engl J Med 2000; 343:702-709.
194. Alper CA. Major histocompatibility complex: disease associations. Encyclopedia Of Life Sciences; Nature Publishing Group 2001; 1-7.
195. Dorak MT, Owen G, Galbraith I, Henderson N, Webb D, Mills KL y cols. Nature of HLA-associated predisposition to childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 1995; 9:875-878.
196. Klein J, Sato A. The HLA system. Second of two parts. N Engl J Med 2000; 343:782-786.
197. Warrens AN, Lechler R. Mechanisms of HLA and disease associations. En: Lechler R, Warrens A. HLA in health and disease. London: Academic Press 2000:139-146.
198. Rosmalen JGM, Leenen PJM, HA Drexhage. Autoimmune disease: Aetiology and pathogenesis. Encyclopedia Of Life Sciences; Nature Publishing Group 2001:1-11.
199. Gruchalla R. Drug metabolism, danger signals and drug-induced hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol 2001; 108:475-88.
200. Gebe JA, Swanson E, Kwok WW. HLA Class II peptide-binding and autoimmunity. Tissue Antigens 2002; 59:78-87.
201. Taylor GM, Robinson MD, Binchy A, Birch JM, Stevens RF, Jones PM y cols. Preliminary evidence of an association between HLA-DPB1*0201 and childhood common acute lymphoblastic leukaemia supports an infectious aetiology. Leukemia 1995; 9:440-443.
202. Dorak MT. The implications for childhood leukemia of infection with adenovirus. Trends Microbiol 1996; 4:60-63.
203. Dorak MT, Lawson T, Machulla HKG, Darke C, Mills KI, Burnett AK. Unravelling an HLA-DR association in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood 1999; 94:694-700.
204. Dorak MT, Burnett AK. Molecular mimicry of an HLA-DR53 epitope by viruses. Immunol Today 1994; 15:138-139.
205. Shina AA, López MT, McDevitt HO. Autoimmune diseases: The failure of self tolerance. Science 1990; 248:1380.
206. Heinen E. Immunological discrimination between self and nonself. Encyclopedia Of Life Sciences; Nature Publishing Group 2001; 1-4.
207. Davidson A, Diamond B. Advances in immunology: autoimmune diseases. N Engl J Med 2001; 345:340-50.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

208. Marrack P, Kappler J, Kotzin BL. Autoimmune disease: why and where it occurs. *Nature Med* 2001; 7:899-905.
209. Taylor GM. Immunogenetics and the aetiology of childhood leukemia. *Arch Dis Child* 1994; 70:77-81.
210. Kamradt T, Mitchison NA. Advances in immunology: tolerance and autoimmunity. *N Engl J Med* 2001; 344:655-64.
211. Dorak MT, Burnett AK. Major histocompatibility complex, t-complex, and leukemia. *Cancer Causes Control* 1992; 3:273-282.
212. Dorak MT, Chalmers EA, Gaffney D, Wilson DWL, Galbraith I, Henderson N y cols. Human major histocompatibility complex contains several leukemia susceptibility genes. *Leukemia Lymph* 1994; 12:211-222.
213. Balter M. Studies set to test competing theories about early infection. *Science* 1992; 256:1633.
214. Kinlen LJ. Epidemiological evidence for an infective basis in childhood leukaemia. *Br J Cancer* 1995;71:1-5.
215. Ugazio AG, Maccario R, Notarangelo LD, Burgio GR. Immunology of Down syndrome: a review. *Am J Med Genet* 1990; Suppl 7:204-212.
216. Schichman SA, Canaani E, Croce CM. Self-fusion of the ALL1 gene. A new genetic mechanism for acute leukemia. *JAMA* 1995; 273:571-576.
217. Cline MJ. The molecular basis of leukemia. *New Engl J Med* 1994; 330:328-336.
218. Kersey JH. Fifty years of studies of the biology and therapy of childhood leukemia. *Blood* 1997; 90:4243-4251.
219. Greaves MF, Wiemels J. Origins of chromosome translocations in childhood leucemia. *Nature Rev Cancer* 2003; 3:1-11.
220. Hall E. Unknown agent. *Nature* 1994; 367:421.
221. Lioy PJ. Exposure analysis and assessment for low-risk cancer agents. *Int J Epidemiol* 1990; 19(Suppl 1):53-61.
222. Savitz DA, Fiengold L. Association of childhood cancer with residential traffic density. *Scan J Work Environ Health*. 1989; 15:360-368.
223. Pope III CA. Epidemiology of fine particulate air pollution and human health: biologic mechanism and who's at risk? *Environ Health Perspect* 2000; 108 (Suppl 4):713-723.
224. Raaschou-Nielsen. *Encyclopedia of Life Sciences*; Nature Publishing Groupen O, Hertel O, Thomsen BL, Olsen JH. Air pollution from traffic at the residence of children with cancer. *Am J Epidemiol* 2001; 153:433-443.
225. Lowengart RA, Peters JM, Cicioni C, Buckley J, Bernstein L, Preston-Martin S, Rappaport E. Childhood leukemia and parents' occupational and home exposures. *J Nat Cancer Inst* 1987; 79:39-46.

226. Infante-Rivard C, Labadu D, Krajinovic M, Sinnet D. Risk of childhood leukemia associated with exposure to pesticides and with gene polymorphisms. *Epidemiology* 1999; 10:481-487.
227. Gunier RB, Harnly ME, Reynolds P, Hertz A, Von Berreen J. Agricultural pesticide use in California: Pesticide proritization, use densities, and population distributions for a childhood cancer study. *Environ Health Perspect* 2001; 109:1071-1078.
228. Locasciulli A, Arcese W, Locatelli F, Di Bona E, Bacigalupo A. Italian Aplastic Anaemia Study Group. Treatment of aplastic anaemia with granulocyte-colony stimulating factor and risk of malignancy. *Italian Aplastic Anaemia Study Group. Lancet* 2001; 357:43-4.
229. MacMahon. Is acute lymphoblastic leukemia in children virus-related? *Am J Epidemiol* 1992; 136:916-924.
230. Greaves MF, Alexander FE. Epidemiological characteristics of childhood acute lymphocytic leukemia. *Leukemia* 1994; 8:1793-1794.
231. Petridou E, Kassimos D, Kalmanti M, Kosmidis H, Haidas S, Flytzani V, y cols. Age of exposure to infections and risk of childhood leukaemia. *BMJ* 1992; 307:774.
232. van Steensel-Moll H, Valkenburg HA, van Zanen GE. Childhood leukemia and infectious diseases in the first year of life: a register-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1986; 124:590-594.
233. Rosenbaum PF, Buck GM, Brecher ML. Early child-care and preschool experiences and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Am J Epidemiol* 2000; 152:1136-1144.
234. Neglia JP, Linet MS, Shu XO, Severson RK, Potter JD, Mertens AC, Wen W, Kersey JH, Robison LL. Patterns of infection and day care utilization and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer* 2000; 82:234-240.
235. Reynolds T. Is childhood leukemia the price of modernity? *JNCI* 1995; 87:560-563.
236. Little J. Introduction. En *Little J Epidemiology of childhood cancer*. Lyon, France: IARC Scientific Publications No. 149. 1999:1-9.
237. Greaves M. Molecular genetics, natural history and demise of childhood leukaemia. *Eur J Cancer* 1999; 35:1941-1953.
238. Hertz-Picciotto I, Pastore LM, Beaumont JJ. Timing and patterns of exposures during pregnancy and their implications for study methods. *Am J Epidemiol* 1996; 143:597-607.
239. Bearer CF. How are children different from adults? *Environ Health Perspect* 1995; 103(Suppl 6):7-12.
240. Losan AF, Anderson L, Roman E, Fear N, Wolf M, Wyatt R y cols. Workshop to identify critical windows of exposure for children's health: cancer work group summary. *Environ Health Perspect* 2000; 108(Suppl 3):595-597.

241. Selevan SG, Kimmel CA, Mendola P. Identify critical windows of exposure for children's health. *Environ Health Perspect* 2000; 108(Suppl 3):451-455.
242. Anderson LM, Diwan BA, Fear NT, Roman E. Critical windows of exposure for children's health: cancer in human epidemiological studies and neoplasms in experimental animal models. *Encyclopedia of Life Sciences*; Nature Publishing Group. *Environ Health Perspect* 2000; 108(Suppl 3):573-594.
243. Charnley G, Putzrath RM. Children's health, susceptibility, and regulatory approaches to reducing risk from chemical carcinogens. *Environ Health Perspect* 2001; 109: 187-192.
244. Perera FP, Illman SM, Kinney PL, Whyatt RM, Kelvin EA, Shepard P y cols. The challenge of preventing environmentally related disease in young children: community-based research in New York City. *Environ Health Perspect* 2002; 110:197-204.
245. Thomas RD. Age-specific carcinogenesis: Environmental exposure and susceptibility. *Environ Health Perspect* 1995; 103(Suppl 6):45-48.
246. Anderson LM, Jones AB, Rice JM. Perinatal carcinogenesis: current directions. *Br J Cancer* 1991; 63:1025-1028.
247. Schulz TF, Neil JC. Viruses and leukemia. En Henderson ES, Lister TA, Greaves MF. *Leukemia*. Philadelphia: WB Saunders Company 1996:160-178.
248. Zur Hausen H. Viral Oncogenesis. En Parsonnet J. *Microbes and malignancy. Infection as a cause of human cancers*. New York: Oxford University Press. 1999: 107-130.
249. Yoshida M. Human C-type oncoviruses and T-cell leukemia/lymphoma. En Parsonnet J. *Microbes and malignancy. Infection as a cause of human cancers*. New York: Oxford University Press. 1999:0289-309.
250. zur Hausen H. Viruses in human cancers. *Eur J Cancer* 1999; 35:1878-1885.
251. Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med* 2001; 343:481-492.
252. Magnani C, Pastore G, Luzzato L, Terracini B. Parental occupation and other environmental factors in the etiology of leukemias and non-Hodgkin's lymphomas in childhood: a case-control study. *Tumori* 1990;76:413-419.
253. Vineis P, D'Amore F and Working Group on the Epidemiology of Hematolymphopoietic Malignancies in Italy. The role of occupational exposure and immunodeficiency in B-Cell malignancies. *Epidemiology* 1992; 3:266-270.
254. Savitz DA, John EM, Kleckner RC. Magnetic field exposure from electric appliances and childhood cancer. *Am J Epidemiol* 1990; 131:763-773.
255. Li FP, Fraumeni JF. Predictive testing for inherited mutations in cancer-susceptibility genes. *J Clin Oncol* 1992; 10:1203-1204.
256. Freedman M. Congenital bone marrow disorders and the alarming incidence of malignant transformations. *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; 18:4.
257. Dorak MT, Oguz FS, Yalman N, Diler AS, Kalayoglu S, Anak S y cols. A male-specific increase in the HLA-DRB4 (DR53) frequency in high-risk and relapsed childhood ALL. *Leuk Res* 2002; 26:651-6
 258. Greaves MF. Speculations on the cause of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1988; 2:120-125.
 259. Greaves MF, Chan LC. Is spontaneous mutation the major 'cause' of childhood acute lymphoblastic leukaemia? *Br J Hematol* 1986; 64:1-13.
 260. Reynolds T. Causes of childhood leukemia beginning to emerge. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:8-10.
 261. Gardner MJ, Snee MP, Hall AJ, Powell CA, Downes S, Terrell JD. Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *Br Med J* 1990; 300:423-429.
 262. Slovak AJM, Kalman C, Davies NF, Pilling K. Re: The Gardner hypothesis. Found wanting. (Letter) *Br Med J* 1994; 308:60.
 263. Hodgson JT, Osman J, Varney E, Furness BJ. Re: Cancer not linked to radiation or chemicals. (Letter) *Br Med J* 1994; 308:60.
 264. Solomon GF. Psychoneuro-immunology: interactions between central nervous system and immune system. *J Neurosci Res* 1987; 18:1-9. In Weinberg IR. Cost-containment through shared responsibility. *South Afr Med J* 1995; 85:341-342.
 265. Licino J, Gold PW, Wong ML. A molecular mechanism for stress-induced alterations in susceptibility to disease. *Lancet* 1995; 346:104-106.
 266. Barrera-Rodríguez R, Peralta-Zaragoza O, Madrid-Marina V. Bases moleculares de la inmunología del cáncer. 1995; 37:344-353.
 267. Morris JA. The age incidence of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Hypotheses* 1991; 35:4-10.
 268. Mejía-Aranguré JM, Flores Aguilar H. Edad de aparición de los diferentes tumores malignos de la infancia. En Fajardo-Gutiérrez A. Epidemiología descriptiva del cáncer en el niño. En prensa 2002:247-265.

Incidencia de las leucemias agudas en niños de la ciudad de México, de 1982 a 1991

Juan Manuel Mejía-Aranguré, M. en C.,⁽¹⁾ Arturo Fajardo-Gutiérrez, M. en C.,⁽¹⁾
 Roberto Bernaldez-Ríos, M.D.,⁽²⁾ Rogelio Paredes-Aguilera, M.D.,⁽¹⁾
 Hilario Flores-Aguiter, Ing.,⁽¹⁾ María del Carmen Martínez-García, M. en C.⁽¹⁾

Mejía-Aranguré JM, Fajardo-Gutiérrez A, Bernaldez-Ríos R, Paredes-Aguilera R, Flores-Aguiter H, Martínez-García MC. Incidencia de las leucemias agudas en niños de la ciudad de México, de 1982 a 1991. Salud Pública Mex 2000;42:431-437.

Resumen

Objetivo. Medir la tasa de incidencia de las leucemias agudas (LA) en las diferentes delegaciones políticas del Distrito Federal y evaluar si existe una tendencia significativa en dichos padecimientos en tales delegaciones. **Material y métodos.** Estudio longitudinal descriptivo realizado en seis hospitales de la ciudad de México, los que atienden a cerca de 97.5% de todos los niños con cáncer de esta ciudad. Los datos se capturaron de 1995 a 1996, y se analizaron en 1999, en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social. Para cada delegación se calcularon la tasa de incidencia anual promedio, la tasa estandarizada y la razón estandarizada de morbilidad (L_{REM}) con intervalos al 95% (IC 95%). La tendencia se evaluó con la tasa de cambio promedio. **Resultados.** Se observó una tendencia al incremento en la incidencia de la leucemia aguda linfoblástica (LAL) en cinco delegaciones: Alvaro Obregón, Cuauhtémoc, Gustavo A. Madero, Itzamalco y Venustiano Carranza. En la leucemia aguda mieloblastica (LAM) no se notificaron cambios estadísticamente significativos en la incidencia en ninguna delegación política. Sólo con LAM se encontró una REM significativa y correspondió a la delegación Alvaro Obregón (REM= 2.91, IC 95% 1.63 - 4.80). Las REM más altas se encontraron en el sur y suroeste de la ciudad. **Conclusiones.** Sólo se ob-

Mejía-Aranguré JM, Fajardo-Gutiérrez A, Bernaldez-Ríos R, Paredes-Aguilera R, Flores-Aguiter H, Martínez-García MC. Incidence of acute leukemia in children of Mexico City: 1982 to 1991. Salud Pública Mex 2000;42:431-437.

Abstract

Objective. To measure the incidence rate and trend of acute leukemia (AL) in political districts of Mexico City. **Material and methods.** Descriptive longitudinal study conducted at six hospitals that care for nearly 97.5% of all cancer cases among children in Mexico City. Study data were collected in 1995 and 1996, and were analyzed in 1999, at the National Medical Center "Siglo XXI" Children's Hospital, of the Mexican Institute for Social Security. Calculations of acute leukemia annual incidence rates, standardized rates, and standardized morbidity rates (SMR) with 95% confidence intervals, were obtained for each district. Morbidity trends were assessed through average change rates. **Results.** In this study we observed an increasing trend of acute lymphoblastic leukemia (ALL) incidence in five districts: Alvaro Obregón, Cuauhtémoc, Gustavo A. Madero, Itzamalco, and Venustiano Carranza. Acute myeloblastic leukemia (AML) showed no significantly statistic increase of incidence in any district. AML did show a significant SMR in Alvaro Obregón district (SMR= 2.91, 95% CI 1.63 - 4.80). Higher SMRs were found in the south and southwest areas of the city. **Conclusions.** Increasing incidence of ALL was observed in five districts of Mexico City. AML incidence was the highest in Alvaro Obregón district.

Trabajo apoyado parcialmente por International Clinical Epidemiology Network y la Coordinación de Investigación Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social.

- (1) Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMN SXXI), Instituto Mexicano del Seguro Social, (IMSS), México.
- (2) Servicio de Hematología, Hospital de Pediatría, CMN SXXI, IMSS, México.
- (3) Servicio de Hematología, Instituto Nacional de Pediatría, México.

Fecha de recibido: 4 de enero de 2000 - Fecha aprobada: 22 de agosto de 2000

Solicitud de sobretiros: Dr. Juan Manuel Mejía-Aranguré, Sección de Epidemiología Molecular, Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Cuauhtémoc 330, colonia Doctores, 06725 México, D.F., México.

Correo electrónico: arangurjm@hotmail.com

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

servó incremento en la incidencia de LAM en cinco delegaciones políticas. La incidencia más alta de LAM se encontró en la delegación Alvaro Obregón.

Palabras clave: leucemia linfocítica aguda/tendencias; leucemia mielocítica aguda/tendencias; incidencia; niño; México

Key words: leukemia, lymphocytic, acute/trends; leukemia, myelocytic, acute/trends; incidence; child; Mexico

Las leucemias agudas (LA) son cánceres del sistema hematopoyético que envuelven, en la mayoría de los casos, una transformación maligna de las células progenitoras linfoides y mieloides¹ y representan el tipo de cáncer más frecuente en la infancia.² En el mundo existe controversia acerca de si en los últimos años hay un incremento en la incidencia de este padecimiento,³ en diferentes partes se ha reportado un incremento en la frecuencia de la leucemia. En la ciudad de México se ha notificado un aumento en las tasas de incidencia de LA, particularmente de la leucemia aguda linfoblástica (LAL). En relación con la leucemia aguda mieloblástica (LAM) no se han señalado cambios recientes en la tasa de incidencia en la ciudad de México.⁴ En datos recientes del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) se informó que para los años de 1992 a 1993 la tasa de incidencia de LA era de 34 por millón de niños menores de 15 años,⁵ una tasa mayor a la reportada para la ciudad de México en 1991 que era de 22 por millón en la misma población infantil.⁶

Con el fin de determinar de una mejor manera las estrategias a seguir para elaborar programas eficaces en la prevención de LA en niños, es importante, primero, especificar si en alguna zona de la ciudad de México se está presentando una mayor incidencia de LA y, además, señalar si por distintas zonas de la ciudad existe una tendencia al incremento o decremento de estos cánceres en niños. Considerando lo anterior, el presente estudio tuvo como objetivo medir la tasa de incidencia de LA en las diferentes delegaciones políticas del Distrito Federal así como evaluar si existe una tendencia significativa en la presencia de dichos padecimientos en tales delegaciones.

Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio longitudinal descriptivo en el ámbito hospitalario, en la ciudad de México, de 1982 a 1991, para lo cual se revisaron todos los expedientes de niños menores de 15 años que fueron tratados en los hospitales que atienden el mayor número de LA en el Distrito Federal (D.F.). Los datos se capturaron de

1995 a 1996 y se analizaron en 1999, en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social. Los seis hospitales considerados fueron: Instituto Nacional de Pediatría, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital General del Centro Médico La Raza, el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Hospital Infantil de México y Hospital General de México. Instituciones que se estima atienden a 97.5% de niños con cáncer de la ciudad de México⁶ y que representan a la población atendida por el IMSS, el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado (ISSSTE) y de la Secretaría de Salud.

Se llevó a cabo la estandarización del personal que recolectó la información; también se verificó la presencia de registros dobles y sólo se incluyó el caso en la institución donde primero se hizo el diagnóstico. En 97.2% de los casos se pudo corroborar el diagnóstico por el informe del aspirado de médula ósea. Se corroboró que la dirección que se registró en el expediente incluía una delegación política del D.F. Para el estudio sólo se incluyeron los niños diagnosticados con LAL y LAM, los demás tipos de leucemia (que correspondió a 0.8% de los casos) no fueron incluidos en este análisis. Se evaluó la tendencia de la incidencia de LA en dicho periodo.

La población de referencia estuvo constituida por los menores de 15 años de cada delegación política, dato que se obtuvo del Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Se usaron los censos de 1980 y 1990 y los años intermedios fueron calculados mediante el método aritmético para estimación de poblaciones.⁷

Para calcular las tasas de incidencia anual promedio (TIAA) de las 16 delegaciones del D.F. se utilizó la población de referencia de 1986 menor de 15 años,⁸ ya que la población en este grupo de edad ha venido disminuyendo y se decidió tomar la población intermedia al periodo del estudio. En el D.F., en 1982, existía una población menor de 15 años de 3 108 979 y, para 1991, de 2 407 164, y dado que los cambios tanto en el denominador (población en riesgo) como en el numerador (número de casos) podría provocar mayor

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

variación en la estimación de las tasas de incidencia, se decidió utilizar como denominador la población de 1986 en cada delegación política, multiplicada por 10 (que fue el periodo del estudio); con lo cual se trató de evitar la sub o sobrestimación de la tasa de incidencia. Para las tasas de incidencia de cada año se usó como denominador a la población registrada en cada delegación política para el año evaluado.

Las tasas fueron calculadas con el método directo utilizando como referencia la población mundial estándar menor de 15 años.⁹

Para señalar si la incidencia en alguna de las delegaciones era diferente de la encontrada en forma general en el D.F., se utilizó el método indirecto para ajustar por edad (0-4; 5-9 y 10-14) y se obtuvieron las razones estandarizadas de mortalidad (REM) para cada delegación. Valores de la REM por arriba de uno indican que en esa delegación existe una mayor tasa que en el D.F. en forma general. Se calcularon los intervalos de confianza al 95% (IC 95%) de las REM, de acuerdo con el supuesto de que la enfermedad es poco frecuente y siguió una distribución de Poisson.¹⁰

Para evaluar la tendencia para el periodo de estudio se analizaron las tasas de incidencia anual y para identificar la magnitud del cambio de las tasas se calculó la tasa de cambio promedio para dicho periodo, usando un modelo de máxima verosimilitud basado en una distribución de Poisson,¹¹ además, se

calcularon los intervalos de confianza al 95% de las tasas de cambio. Esta técnica se recomienda para medir si ha existido algún incremento o decremento en la frecuencia de la enfermedad a lo largo del tiempo.¹¹

Resultados

En el cuadro I se puede observar que cinco delegaciones políticas en el Distrito Federal presentaron una tendencia significativa al incremento en la incidencia de LAL: Alvaro Obregón, Cuauhtémoc, Gustavo A. Madero, Iztacalco y Venustiano Carranza.

En el cuadro II no se observa un incremento significativo en la incidencia de LAM en ninguna delegación política. No obstante también se aprecia que en diferentes años no se notificó ningún caso de LAM en dichas delegaciones.

En el cuadro III se puede apreciar que las delegaciones que presentaron la mayor REM para LAL fueron la de Tlalpan, Xochimilco y Coyoacán y para LAM la de Alvaro Obregón, Magdalena Conteras y Cuajimalpa. Cabe destacar que fue con LAM donde se encontraron las REM más altas y el único intervalo de confianza que excluyó la unidad se presentó en la delegación Alvaro Obregón. Con las demás REM no es posible descartar la posibilidad de que las diferencias encontradas se deban exclusivamente al azar. Llama la atención que con LAL las REM más altas corres-

Cuadro I
TENDENCIAS DE LA INCIDENCIA DE LEUCEMIA AGUDA LINFOLABÍLICA EN NIÑOS MENORES DE 15 AÑOS
DE LAS DELEGACIONES POLÍTICAS DEL DISTRITO FEDERAL, CIUDAD DE MÉXICO, 1982-1991

IAL	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	Casos	TAP	T sid	TC %	IC 95%	
AO	12.91	8.77	0.00	4.55	9.28	18.93	4.83	19.71	30.20	20.57	27	12.53	12.56	16.93	1.91	34.18
AZ	4.81	0.00	5.27	9.22	5.84	6.16	6.53	6.95	29.56	1.12	7.00	7.03	21.74	-1.42	49.17	
BI	0.00	15.43	8.08	33.88	8.91	9.39	0.00	21.07	44.87	23.99	17	15.14	15.02	15.58	-2.46	36.96
CD	18.75	14.33	14.61	4.96	10.13	10.34	26.39	21.56	27.54	5.63	30	15.19	15.37	2.89	-9.17	16.55
CUH	4.48	4.66	9.22	15.21	5.30	22.21	29.16	6.14	19.45	48.05	28	14.84	14.75	23.49	7.57	41.77
GAM	3.71	5.78	12.02	16.70	10.69	4.56	16.71	10.03	5.28	27.88	49	10.67	10.69	11.29	9.79	22.79
IZT	0.00	10.16	10.85	0.00	6.01	12.10	20.21	14.34	0.00	49.34	18	10.62	10.81	35.56	6.30	40.68
I2T	7.50	7.53	1.89	17.09	11.44	14.73	21.15	11.58	9.69	11.63	62	11.82	11.78	7.37	-1.64	17.21
MH	0.00	6.77	14.21	7.47	7.87	16.65	8.83	18.81	10.06	10.81	12	9.45	9.50	11.39	3.73	35.96
TL	6.66	19.86	6.58	13.09	13.01	12.94	32.17	12.80	25.45	25.31	26	16.72	16.94	11.49	-2.91	28.01
VC	4.40	4.50	9.54	10.10	5.32	11.24	35.68	6.31	33.65	21.62	24	12.78	12.76	21.73	5.09	41.00
VO	11.12	22.15	22.07	11.00	32.87	10.92	21.76	10.84	0.00	21.53	10	16.44	16.69	3.52	-11.65	14.65
CUA	0.00	14.71	0.00	0.00	60.72	0.00	0.00	15.68	0.00	16.04	7	10.63	10.68	3.74	-19.88	34.33
MCA	24.93	0.00	0.00	24.52	0.00	0.00	48.24	0.00	47.73	0.00	6	14.63	14.48	7.93	-18.70	43.27
TH	29.27	14.43	14.23	0.00	0.00	13.56	0.00	26.62	26.28	25.95	11	15.23	15.37	6.07	-13.89	30.66
MA	4.67	0.00	0.00	0.00	0.00	43.90	0.00	43.90	0.00	43.52	3	13.25	13.23	5.98	-28.79	57.74

AO Alvaro Obregón; AZ Azcapotzalco; BI Benito Juárez; CD Coyoacán; CUH Cuauhtémoc; GAM Gustavo A. Madero; IZO Iztacalco; I2T Iztapalapa; MH Miguel Hidalgo; TL Tlalpan; VC Venustiano Carranza; VO Xochimilco; MC Magdalena Conteras; CUA Cuajimalpa; TH Tlalpa; MA Mixtepec; MA Alta; TAP tasa de incidencia anual promedio; T sid tasa estandarizada; TC, tasa de cambio

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Cuadro II
TENDENCIAS DE LA INCIDENCIA DE LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA EN NIÑOS MENORES DE 15 AÑOS
DE LAS DELEGACIONES POLÍTICAS DEL DISTRITO FEDERAL, CIUDAD DE MÉXICO, 1982-1991

LAM	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	Casos	TIAP	T std	TC %	IC 95%
AO	4.30	4.38	8.93	0.00	4.64	9.46	19.31	14.79	5.03	0.00	15	6.96	6.99	5.78	26.25
AZ	0.00	20.12	0.00	0.00	5.84	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	5	2.92	2.93	-32.77	-57.18
B1	0.00	0.00	0.00	25.41	0.00	0.00	9.93	10.33	0.00	0.00	5	4.45	4.42	-7.22	-23.30
CO	0.00	0.00	0.00	0.00	5.96	0.00	10.55	5.29	0.00	5.63	5	2.53	2.57	31.66	-7.63
CUH	4.48	0.00	0.00	5.07	5.30	0.00	5.83	6.14	0.00	0.00	5	2.65	2.63	-1.42	-27.63
GAM	0.00	0.00	4.01	2.09	0.00	0.00	2.39	2.51	7.92	0.00	8	1.74	1.75	18.57	-7.80
IZO	0.00	5.17	0.00	0.00	0.00	6.35	0.00	7.17	0.00	16.45	5	3.01	3.01	32.54	-6.12
IZT	1.88	3.77	0.00	0.00	0.00	1.91	5.77	1.93	3.88	0.00	10	1.91	1.90	4.15	-16.13
MH	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	8.33	0.00	0.00	0.00	0.00	1	0.79	0.79	12.56	-43.68
TL	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	6.36	6.33	2	1.30	1.31	199.28	-39.89
VC	4.40	0.00	0.00	0.00	5.32	0.00	0.00	6.31	0.00	0.00	3	1.60	1.60	-4.82	-36.60
XO	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0	0.00	0.00	NC	-
NC	0.00	0.00	29.73	0.00	0.00	0.00	0.00	15.68	15.86	0.00	4	6.07	6.12	4.19	-25.99
CUA	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	24.12	23.99	0.00	0.00	2	4.88	4.84	30.42	-26.30
TH	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	13.66	0.00	0.00	0.00	0.00	1	1.38	1.40	NC	-
MA	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0	0.00	0.00	NC	-

AO: Alvaro Obregón; AZ: Azcapotzalco; B1: Benito Juárez; CO: Coyacán; CUH: Cuauhtémoc; GAM: Gustavo A. Madero; IZO: Itzacaco; IZT: Itzapalapa; MH: Miguel Hidalgo; TL: Tlalpan; VC: Venustiano Carranza; XO: Xochimilco; NC: Magdalena Contreras; CUA: Cuajimalpa; TH: Tlaxhuac; MA: Milpa Alta
TIAP: tasa de incidencia anual promedio; T std: tasa estandarizada; TC: tasa de cambio; NC: No calculados

pondieron al sur de la ciudad de México y con LAM las REM más altas estuvieron en el poniente.

Discusión

Como se discutió en un trabajo previo⁴ en diferentes partes del mundo se ha reportado un incremento en la incidencia de LAL, son muy pocos los lugares donde se reporta que exista un cambio en la incidencia de la LAM.³

En ningún estudio previo se había documentado la incidencia de LA en niños residentes de las delegaciones del D.F., lo que resalta la importancia de la presente investigación.

Para poder hablar de que existe un verdadero incremento en la incidencia de LA en niños es necesario hacer algunas aclaraciones. Algunos proponen que el incremento en la incidencia de LAL, que se ha observado en diferentes partes del mundo, se debe a que se ha mejorado la clasificación de las leucemias,¹² especialmente las indiferenciadas, ya que se ha observado que en los lugares donde hay un incremento en la frecuencia de LAL también hay un descenso de las leucemias indiferenciadas.³ En el presente estudio sólo 0.8% de las leucemias no pudo ser clasificada ya sea como

LAL o LAM, por lo que este fenómeno no se considera que pueda estar afectando la interpretación de los datos. Cabe destacar que en los últimos años no ha existido un cambio en el diagnóstico de las leucemias. Si bien a través de las pruebas inmunológicas se ha podido determinar la estirpe inmunológica de la leucemia, dichas técnicas se han empezado a emplear en el país¹³ hasta años recientes, por lo que se puede considerar que ese factor no influyó sobre el aparente incremento de LAL en la ciudad de México, por lo menos, durante el período del estudio. Además, es importante aclarar que se ha señalado que existen pocos errores de registro y clasificación de los casos de LA en niños.¹⁴

También cabe la posibilidad de que haya existido un subregistro en años previos y que esto haga que se vea como un aparente incremento,^{4,15} no obstante, no habría argumentos para señalar por qué en unas delegaciones sí existe incremento y en otras no. De la misma forma, dado que este estudio abarcó los hospitales que atienden 97.5% de los casos de niños con cáncer que ocurren en la ciudad de México, no hay argumentos para señalar que por la inclusión de dichos hospitales haya un mayor número de casos con LAL en el sur de la ciudad o de LAM en el poniente de la misma. No es posible descartar que el que haya un mayor número

Cuadro III
RAZÓN ESTANDARIZADA DE MORBILIDAD POR
DELEGACIONES POLÍTICAS Y POR TIPO DE LEUCEMIA.
CUIDAD DE MÉXICO, 1982-1991

LAL	Rem		IC 95%		LAM	Rem		IC 95%	
	Inf	Sup	Inf	Sup		Inf	Sup		
TL	1.39	0.91	2.04	AO	2.91	1.63	4.80		
XO	1.37	0.77	2.26	MC	2.55	0.69	6.52		
CO	1.26	0.85	1.80	CUA	2.02	0.25	7.37		
TH	1.26	0.63	2.26	BI	1.84	0.60	4.31		
BI	1.24	0.72	2.06	IZO	1.25	0.41	2.93		
CUH	1.21	0.81	1.75	AZ	1.22	0.40	2.85		
CUA	1.19	0.44	2.59	CUH	1.10	0.36	2.56		
MA	1.09	0.22	3.18	CO	1.07	0.35	2.49		
VC	1.05	0.67	1.56	IZT	0.79	0.38	1.46		
AO	1.03	0.68	1.50	GAM	0.73	0.31	1.43		
IZT	0.97	0.74	1.24	VC	0.67	0.01	1.94		
IZO	0.89	0.53	1.41	TH	0.58	0.01	3.26		
GAM	0.88	0.61	1.16	TL	0.51	0.07	1.97		
MC	0.88	0.35	1.81	MH	0.33	0.01	1.84		
MH	0.78	0.40	1.36	XO	0.00	0.00	0.00		
AZ	0.58	0.30	1.01	MA	0.00	0.00	0.00		

AO: Alvaro Obregón; AZ: Azcapotzalco; BI: Benito Juárez; CO: Cuauhtémoc; CUA: Cuajimalpa; CUA: Cuajimalpa; CUH: Cuauhtémoc; GAM: Gustavo A. Madero; IZO: Itzacoatlco; IZT: Itzapalapa; MH: Miguel Alemán; TL: Tlalpam; VC: Venustiano Carranza; XO: Xochimilco; MC: Magdalena Contreras; CUA: Cuajimalpa; TH: Tlalhuac; MA: Milpa Alta.

Rem: Razón estandarizada de morbilidad; IC Inf: Intervalo de confianza inferior; IC Sup: Intervalo de confianza superior.

de casos de LAL o de LAM en el sur y poniente de la ciudad, respectivamente, se deba al azar, dado que sólo en el caso de la delegación Alvaro Obregón y sólo en LAM los intervalos de confianza de la REM excluyeron la unidad. Lo que sí es de considerar es por qué se agrupan las mayores tasas de LA en estas zonas, si las REM más altas hubieran ocurrido en diferentes puntos de la ciudad, sin duda, en ausencia de intervalos de confianza que excluyeran la unidad, la única explicación hubiera sido el azar. Aquí lo que llama la atención es que las mayores REM se agrupan en el sur y sur poniente de la ciudad. Actualmente no se tendría una explicación del por qué de estos resultados, pero parece importante resaltarlos y considerarlos para futuras investigaciones.

Sobre el hecho de que en los hospitales incluidos en el estudio se captan cerca de 97.5% de los casos de leucemia que se atienden en la ciudad de México, es importante aclarar algunos aspectos de la historia natural de este padecimiento.¹⁶ La LA en niños es un padecimiento que forzosamente debe ser atendido en un

hospital de tercer nivel. Las maniobras diagnósticas y el inicio de la quimioterapia no pueden ser instaurados en un nivel de atención distinto. Este es un padecimiento agudo, por lo general, es un proceso con amplias manifestaciones, equimosis, petequias, linfadenopatías, pérdida del apetito, dolor de huesos, fiebre sin aparente foco infeccioso, etcétera.¹⁷ Datos que finalmente conducen a que el paciente tenga que visitar un hospital de tercer nivel, ya que de no recibir ningún tipo de tratamiento en el transcurso de aproximadamente seis meses moriría.¹⁸ Estos aspectos son lo que permiten suponer que calcular las tasas de incidencia de este padecimiento en hospitales de tercer nivel es un procedimiento correcto. Es real que algunos pacientes puedan morir antes de que se les haya realizado el diagnóstico y quizá nunca hayan llegado a un tercer nivel, pero afortunadamente no existe ningún argumento para señalar que ocurra en la mayoría de ellos. Por otro lado, en los casos que pudieran fallecer antes de ser diagnosticados no existe forma de identificarlos como LA y, por consiguiente, no habría forma de tener algún registro de ellos, aun teniendo registros de LA en el ámbito poblacional en lugar de los registros de hospitalarios que se presentan en este estudio. Finalmente, es necesario recalcar también que si hay casos que se perdieron, que no pudieran haber sido diagnosticados y, en consecuencia, no acudieron a un tercer nivel, entonces debemos señalar que este fenómeno, de haber ocurrido, se presentó como un error no diferencial, que en tal caso afectó la incidencia en todas las delegaciones y en todo el periodo de tiempo. En última instancia, lo que esto provocó fue una subestimación de las tasas, lo cual nos conduciría a pensar que el problema que se está identificando sea más importante de lo que en realidad se alcanza a observar. Algo que tampoco se debe dejar de lado, es que si bien un registro hospitalario puede tener diferentes limitaciones, en la ciudad de México no existe ninguna otra fuente que permita hacer alguna inferencia sobre la incidencia de este fenómeno.

Las tasas estandarizadas para las diferentes delegaciones variaron entre 7.03 a 16.94 y de 0 a 6.99 para LAL y LAM, respectivamente. Estas tasas se encuentran dentro de los rangos documentados en la literatura que van de 4.5 a 48.0 y de 1.5 a 11.2 para LAL y LAM, correspondientemente. La ausencia de casos de LAM en las delegaciones de Milpa Alta y Xochimilco no tiene una posible explicación. No se puede atribuir este hallazgo al posible diagnóstico de otros tipos de leucemia en lugar de LAM, dado que tales procedimientos se hacen en un hospital de referencia independientemente de la delegación a la que pertenezca el niño. El que no se registraran casos en algunos años no se debe a falta de poder estadístico del estudio, pues

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

se estima que los hospitales incluidos en el estudio atienden a 97.5% de los niños con cáncer en la ciudad de México. Sin embargo, por tratarse de una enfermedad extremadamente rara, la pérdida de un solo caso puede provocar importantes variaciones en las tasas de incidencia. No obstante, la pérdida de los casos sin duda ocurrió de una forma no diferencial tanto para los años del estudio como para el sexo, la edad y las delegaciones estudiadas.

Un aspecto más que se podría discutir es acerca de la veracidad de la delegación política en donde residían los casos; este dato sólo se pudo obtener del expediente clínico de cada uno de ellos. Aunque es probable que en algunos casos se haya falseado la información acerca del lugar de residencia para obtener la atención de algún hospital en particular, esto sólo pudo pasar en los hospitales del IMSS, ya que son los únicos que tienen claramente demarcadas sus zonas de atención. Sin embargo, debido a los daños sufridos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional por el sismo de 1985, todos los niños con LA fueron atendidos en el Hospital General del Centro Médico La Raza, por lo que dicha situación no pudo haber tenido efecto entre 1985 y 1989, este último año fue en el que el Hospital de Pediatría volvió a recibir niños con LA. Es poco probable que en los demás hospitales se haya presentado dicha situación, ya que los de la Secretaría de Salud atienden población abierta; además, sólo se incluyó un hospital del ISSSTE, por lo que éste poco pudo haber afectado en la estimación de las tasas por delegación política.

Por otra parte, no se obtuvieron datos acerca del tiempo de residencia de la familia de los casos en cada delegación política; sin embargo, este tipo de error también se distribuyó de una forma no diferencial, por lo que no existen argumentos para señalar que en alguna delegación ocurrieron más casos de inmigrantes. Además, se tiene la ventaja de que los datos se registran cuando el paciente fue diagnosticado por primera vez, con lo que se evitó el error provocado porque una vez diagnosticado el paciente hubiera cambiado de residencia para vivir más cerca del hospital; así, el dato que se maneja es el de la delegación política en la cual el paciente residía al momento del diagnóstico de LA por primera vez.

Se han propuesto diferentes formas de evaluar la tendencia de la incidencia de una enfermedad a lo largo del tiempo. Actualmente se recomienda emplear la tasa de cambio promedio,¹¹ que es un método de máxima verosimilitud basado en la distribución de Poisson.^{12,13} Este método tiene como ventaja que considera las diferencias observadas en las tasas de incidencia

a lo largo de todo el periodo del estudio, por lo que se considera la mejor forma de evaluar la tendencia cuando se miden tasas.

En el presente estudio se observó sólo un incremento en la incidencia de LAL. Al analizar datos en general de la ciudad de México tampoco se había observado un incremento en la incidencia de LAM.⁴ Se han propuesto diferentes hipótesis del por qué puede existir un incremento en la incidencia de LA, sin embargo, ninguna de ellas ha podido ser demostrada.¹⁵ Entre estas hipótesis se piensa que dado que ha habido una disminución en la mortalidad infantil provocada por las infecciones, esos niños que ya no mueren por infecciones ahora desarrollan LAL.¹⁵ Al respecto, Taylor señala que el subtipo inmunológico donde se ha observado una tendencia al incremento en la incidencia ha sido en LAL pre B temprana, la que se observa con mayor frecuencia en niveles socioeconómicos elevados;¹⁶ los cuales han sido los que menos probabilidades tenían de morir por enfermedades infecciosas, por consiguiente, este autor considera que deben ser otros factores distintos a la disminución de la mortalidad infantil los que pueden estar influyendo en el incremento de LAL.¹⁶ Por otro lado, algunos autores piensan que es la inclusión de algunos factores carcinógenos en el ambiente lo que puede estar propiciando el incremento en la incidencia de LAL.¹⁷ Sin embargo, en la ciudad de México este es uno de los primeros trabajos para describir la incidencia de LA y no se tienen datos para señalar cuáles son las causas por las que se puede estar dando un incremento en la incidencia de este padecimiento.

Posteriormente, se puede considerar la posibilidad de realizar estudios ecológicos donde se busque la correlación entre porciones de tierra agrícola y la incidencia de LA, también se podría buscar alguna correlación con los niveles de contaminación atmosférica o por índices de urbanización, factores que han sido asociados con el desarrollo de LA en la infancia.^{20,21}

Por último, sólo se puede resaltar que en algunas delegaciones de la ciudad de México se observó un incremento en la incidencia de LAL durante el periodo de 1982 a 1991 y que sólo en la delegación Alvaro Obregón se pudo mostrar que existía una mayor incidencia de LAM en comparación con la incidencia de todo el D.F. Es necesario continuar con nuevas investigaciones que permitan dar alguna respuesta del por qué existe este incremento en dichas delegaciones de la ciudad de México. Finalmente, el hecho de que sólo se encuentre un incremento en la incidencia de LAL y no de LAM puede sugerir que dichos padecimientos sean ocasionados por factores de riesgo diferentes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Referencias

- Smith MA, Gloeckler-Ries LAG, Gurney JG, Ross JA. Leukemia En: Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra Y Young B, et al, eds. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda, (MD): National Cancer Institute, SEER Program, 1999. NIH Pub. Num. 99-1454:9-17-34.
- Fajardo-Gutierrez A, Mendoza-Sanchez H, Valdez-Martinez E, Mejía-Arangure M, Yamamoto-Kimura L, Mejía-Domínguez AM 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.
- Sharp L, Cotton S, Little J. Descriptive epidemiology En: Little J. Epidemiology of childhood cancer. Lyon: IARC Scientific Publications, 1999: 10-66.
- Mejía-Arangure BM, Fajardo-Gutierrez A, Bernaldez-Rios R, Farfan-Canto JM, 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.
- Fajardo-Gutierrez A, Navarrete-Martínez A, Reynoso-García M, Zerizosa-Morales ME, Mejía-Arangure M, Yamamoto-Kimura LT. Incidence of malignant neoplasms in children attending Social Security Hospitals in Mexico City. Med Pediatr Oncol 1997;29:208-212.
- Secretaría de Salud. Daños a la salud México, D.F.: Sistema Nacional de Salud, 1992; (Boletín de información estadística No.12).
- Fajard C. Estadística médica y de salud pública. Los Andes (Venezuela): Universidad de Los Andes, 1976:269-310.
- Fajardo-Gutierrez A, Mejía-Arangure M, Gómez-Delgado A, Mendoza-Sánchez H, Garduño-Espinoza I, Martínez-García MC. Epidemiología de las neoplasias malignas en niños residentes del Distrito Federal (1982-1991). Bol Med Hosp Infant Mex 1995;52:507-516.
- Smith PG. Comparison between registries: Age-standardized rates. En: Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao YT, Ferlay J, Powell J, ed. Cancer incidence in five continents. Lyon: IARC, 1992; (Scientific Publication num 120) 855-870.
- Kahn HA, Sempos CNT. Statistics methods in epidemiology Nueva York: Oxford University Press, 1989:85-136.
- Estève J, Benhamou E, Raymond I. Space-time variations and group correlations. En: Statistical methods in cancer research. Descriptive epidemiology. Lyon: IARC, 1994; (Scientific Publication num. 128):107-211.
- Linet MS, Ries LA, Smith MA, Tarone RE, DeVesa SS. Cancer surveillance series: Recent trends in childhood cancer incidence and mortality in the United States. J Natl Cancer Inst 1998; 91:1051-1058.
- Ruz-Argüelles GI. Clasificación de las leucemias agudas. En: Ramiro HM, Saita-Kamino O. Leucemias agudas, temas de medicina interna. México, D.F.: Interamericana McGraw-Hill, 1993:129-54.
- Glass S, Gray M, Eden OB, Hann I. Scottish validation study of cancer registration data childhood leukaemia 1968-1981—1. Leuk Res 1987; 11:881-885.
- Drazer GL, Kroll ME, Siller CA. Childhood cancer. Cancer Surv 1994; 19/20:493-517.
- Guez FW. Leukemia in the past. En: Henderson ES, Lister TA. Leukemia. Philadelphia: WB Saunders Company, 1990:3-11.
- Henderson ES, Arshani E. Clinical manifestation and diagnosis. En: Henderson ES, Lister TA. Leukemia. Philadelphia: WB Saunders Company, 1990:291-359.
- Taylor GM. Immunogenetics and the aetiology of childhood leukemia. Arch Dis Child 1994;70:77-81.
- Van-Steenel Mol HA, Valkenburg HA, van Zanen GE. Incidence of childhood leukaemia in The Netherlands (1973-1980). Br J Cancer 1983; 47:471-476.
- Little J. Exposures to chemicals and dusts. En: Epidemiology of childhood cancer. Lyon: IARC Scientific Publications, 1999:178-205.
- Little J. Infection. En: Epidemiology of childhood cancer. Lyon: IARC Scientific Publications, 1999:206-241.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Environmental factors contributing to the development of childhood leukemia in children with Down's syndrome

Leukemia (2003) 17, 1905–1907. doi:10.1038/sj.leu.2403047

TO THE EDITOR

The etiology of acute leukemia (AL) remains unknown, but it may be the result of a complex interaction between host susceptibility genetic factors and different environmental carcinogenic agents, such as *in utero* radiation, child exposure to oil derivatives, parents and child exposure to solvents or other occupational factors, like paternal exposure to motor vehicle exhaust, hydrocarbons and paints.

Children with Down's syndrome (DS) are highly susceptible to the development of AL. The relative risk varies between 15 and 50; therefore, the study of these children may lead to the identification of the causes of AL in the general population. Some authors speculate that the reason for the increased risk is the intrinsic susceptibility of the trisomic cell to carcinogenic agents.¹ Several genes on chromosome 21 have been found to be disrupted in leukemia. Alcohol and tobacco consumption have been recognized as carcinogenic factors,² since both contain leukemogenic substances such as benzene and urethane; tobacco also contains nitrosamines.³ It is therefore likely that environmental factors may unchain the disease in highly susceptible subjects.⁴

The aim of this study was to analyze the risk of both alcohol and smoking in the expression of AL in children with DS. The investigation of the influence of these factors may be of great value due to the reported increased incidence of AL in DS.⁵

A case-control study was started in 1995; it included 27 children with DS and AL and 58 children with DS without AL as controls. Seven of the nine public institutions that take care of 95% of the children with cancer in Mexico City participated in this study. All cases were diagnosed by cytogenometry analysis of bone marrow aspirates and specific stains were used to differentiate acute lymphoblastic leukemia (ALL) from acute myeloid leukemia (AML). All controls were recruited from institutions that treat children with DS (John Langdon Down Institute and Integral Care for Persons with Down's syndrome). Every child went through clinical examination, diagnosis was carried out by expert clinical geneticists and was corroborated, demonstrating the 21 trisomy by karyotype analysis. The study was approved by the Institutional Review Board and the Ethical Committee (No. 97-718-0006; Ssa 98-718 0011).

The parents were interviewed personally and independently by trained nurses. A questionnaire adapted from the National Cancer Institute Questionnaire modules (<http://deq.cancer.gov/QIMOD>) was used to obtain demographic information, environmental and lifestyle factors, such as smoking and alcohol consumption a year prior to and following the conception of the indexed child. The age when the person started smoking was asked as well as the cigarette frequency/days, periods of not smoking if any, were also recorded. Using all data, the sum of cigarettes smoked/year was calculated. Alcohol consumption was recorded using a frequency questionnaire similar to the one used for diet assessment. A cigarette smoker was defined as someone who smoked at least one cigarette/week during 6 months or longer. Parents were asked if they smoked, the average number of cigarettes smoked/day, the number of years they had

smoked and the length of withdrawing periods when smoking was interrupted. Four periods of exposure were considered: (1) before conception of the indexed child, (2) during pregnancy, (3) during breastfeeding and (4) before disease development. The number of smoked cigarettes during each period of exposure was calculated. To evaluate a dose-response gradient, cigarette consumption was classified into three groups: (1) nonsmoker, (2) those who smoked less than 10 cigarettes/day and (3) those who smoked six or more, daily. The passive exposure of the indexed child to tobacco smoke was recorded as positive when a relative, friend or any other person smoked in the presence of the child at least three times/week, for at least 1 year. This question was asked to the child's mother. The dose-response gradient was also assessed. Parents were considered alcohol drinkers when they ingested at least one glass of any alcoholic beverage, at least once/month or more during the year prior to pregnancy leading to the birth of the index child. To assess the dose-response gradient, alcohol consumption was divided into: (1) no consumption, (2) less than one beverage/week, and (3) more than one beverage/week.

Statistical analysis was performed by calculating odds ratio (OR) and to control the confounding variables, an unconditioned logistic regression analysis was performed; a 90% confidence interval was used (90% CI), because the sample size was small. Thus, the dose-response was calculated using the extension of the Mantel-Haenszel procedure.

Most cases (81.5%) were children with ALL (Table 1). No differences were found between the analyzed groups concerning age, sex and socioeconomic level, which made them comparable ($P = 0.81$, 0.83 and 0.66, respectively). The variables having an effect on the development of AL were maternal age over 35 years at the birth of the index child; weight of the child at birth greater than 2.90 kg (median value); alcohol consumption and fathers' smoking before pregnancy. The infant passive smoke exposure (Table 1) was also important. The OR were 2.9, 2.5, 3.3, 3.6 and 2.4, respectively. Although fathers' smoking before pregnancy was not significant, it was a risk factor for the development of AL in children with DS (OR = 3.57; 90% CI 0.82, 20.37). Adjustment was carried out for possible confounders. The variables with highest risks were the mothers' age and paternal smoking before pregnancy (OR = 4.46; 90% CI 1.58, 12.58 and 4.03; 90% CI 1.07, 22.06). Weight of the child at birth lost its statistical significance but the risk was high (OR = 2.95; 90% CI 0.99, 8.78). Fathers' alcohol consumption before pregnancy resulted in a very high risk when the mothers were more than one glass/week (OR = 3.89; 90% CI 1.26, 12.01) (Table 2).

The adjustment models did not show interaction between paternal alcoholism and smoking, between alcohol consumption and passive smoke exposure, between the child or between paternal smoking during the prenatal period. Each factor acted independently. It should be emphasized that neither maternal alcoholism nor mothers' smoking was associated with the development of AL, as shown in other studies. The dose-response gradient was found to be significant for paternal alcohol ingestion before pregnancy (Table 2). When the beverage type was evaluated, wine conferred the highest risk (OR = 3.10; 90% CI 1.12, 8.62).

This is the first study that evaluates the interaction between different environmental factors and the susceptibility to AL in a group of children affected with DS. The results showed increased susceptibility as compared with the group of DS children with no AL. Susceptibility was the main criterion for selection. For this reason, even if sample size was small, it was possible to identify significant variations between several external factors

Correspondence: Dr C. González, The Department of Immunogenetics, Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos, SS (Cajón 474), To Flores, México, DF 11140, México, Fax: +52 55 5341 44 18.

Received 3 April 2001; accepted 6 May 2001

Table 1 Association between the different risk factors and acute leukemia in Mexican children with Down's syndrome

	Cases		Controls		OR	CI 90%
	n	%	n	%		
Children	27		58			
Lymphoblastic leukemia	22	81.5				
Myeloblastic leukemia	5	18.5				
Males	15	55.6	32	55.2	1.02	0.42, 2.44
First born child	5	18.5	19	32.8	0.47	0.15, 1.34
High socioeconomic level	1	3.7	7	8.6	0.41	0.02, 3.10
Mother's age >35 years	13	48.1	14	24.1	2.92	1.16, 7.39
Father's age >40 years	9	34.8	11	20.0	2.14	0.79, 5.79
Regular trisomy	25	92.6	47	81.0	—	—
Mosaicism	0	—	6	10.3	—	—
Translocations	0	—	5	8.6	—	—
Median age of child (months)	20	7.5	105.5			
Median weight of child at birth (g)	2800		2600			
Weight of child at birth (< median 2600 g)	19	40.4	28	59.6	2.48	1.06, 5.58
Active paternal smoking before pregnancy	22	91.7	40	75.5	3.57	0.82, 20.27
Active paternal smoking during pregnancy	14	59.3	30	56.6	1.01	0.36, 2.29
Active paternal smoking after pregnancy	13	54.2	33	62.3	0.72	0.28, 1.83
Active maternal smoking before pregnancy	15	55.6	31	53.4	1.06	0.46, 2.61
Active maternal smoking during pregnancy	2	7.7	3	5.2	1.53	0.20, 9.39
Active maternal smoking after pregnancy	1	3.8	0	—	—	—
Active maternal smoking during lactation	6	22.2	18	27.9	0.75	0.26, 2.08
Passive exposure of child to tobacco smoke	10	41.7	13	22.8	2.42	1.03, 5.69
Maternal alcohol consumption before pregnancy	14	51.9	29	50.0	1.06	0.45, 2.57
Maternal alcohol consumption during pregnancy	2	7.4	5	8.6	0.85	0.13, 4.41
Maternal alcohol consumption during lactation	1	3.7	0	—	—	—
Paternal alcohol consumption before pregnancy	22	81.5	36	63.2	3.26	1.20, 8.85

OR, odds ratio; CI 90%, confidence interval 90%.

Table 2 Risk factors associated with the expression of acute leukemia in children with Down's syndrome

Variable	Cases	Controls	OR	χ^2 (P)	OR*	90% CI
Passive exposure of the children to tobacco smoke						
None	15	44	1		1	
One to 10 cigarettes per day	4	6	1.95			
More than 10 cigarettes per day	5	7	2.10	1.67 (0.20)	3.39b	1.09, 10.48
Paternal smoking before pregnancy						
None	2	16	1.0		1	
Less than six cigarette per day	6	12	5.3		4.86	1.07, 22.00
Six cigarettes per day and more	14	25	4.48	2.67 (0.10)	4.25	1.02, 17.27
Paternal alcohol intake before pregnancy						
None	4	21	1.0		1	
Less than one drink per week	7	19	1.93		2.12	0.63, 7.21
One drink per week and more	16	18	4.87	6.58 (0.01)	3.89	1.26, 12.01

OR, odds ratio; χ^2 , trend square chi; P, P value; Dose-response gradient for passive tobacco smoke exposure; paternal smoking and alcohol consumption before pregnancy; a and b, logistic regression Model.

*This analysis was adjusted for maternal age, socioeconomic level and weight of the child at birth (median 2600 g).

bThe number of children in each stratum was low, the variable was analyzed in only two stratum.

and the development of AL in children with DS, as shown in case-control studies that analyze gene-environmental interactions, it is not possible to exclude the possibility of a recall bias, although the unique recommended strategy to eliminate it was included. This strategy evaluates a control group with similar conditions (DS) and the interviewers were not aware of the hypothesis of the study. Children were born highly susceptible because of DS but since only some of them developed AL, we suggest that several factors may be the unmasking events. In fact, the Greaves' hypothesis suggests that children born with genetic

susceptibility to develop leukemia will express the disease only when exposed.⁴

Mothers' age older than 35 years was an important risk factor for DS. Age may reflect the increase in the frequency of nondisjunction during the oogenesis that increases with the maternal age; polygenic or imprinting mechanisms may result in a tendency to nondisjunction, a possible mechanism for the development of AL in DS.

Paternal smoking before pregnancy was associated with leukemia. These data are concordant with the majority of the reports,¹ suggesting that fathers' exposure may be very important. As

spermatogenesis continues from puberty up to old age, there is more opportunity for preneoplastic mutant gene accumulation in men than in women. Benz[a]lpyrene is a potent carcinogen in cigarette smoke, its reactive metabolite induces DNA adducts, which can cause mutations. These DNA adducts were found in spermatozoa of a smoker and his embryo.⁸ The 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), a biomarker for oxidative DNA damage associated with decreases in indices of sperm quality such as sperm number and sperm motility, was also found to be increased in these cases, damaging the offspring. The early age peak in ALL (2-5 years) and below 1 year in AML support the hypothesis of environmental exposure during gestation and preconception as being involved in its development. It is unknown as to which events might precipitate the chromosome breaks whose improper repair initiates or promotes childhood AL. For paternal alcohol consumption, the mechanisms related with AL development, in their offspring, are similar to those described for smoking.

Passive child exposure to tobacco smoke had a higher risk than the one reported elsewhere. As shown by others,⁹ when several subjects smoked in front of the child, the risk was evident; large amounts of carcinogenic, volatile nitrosamines and aromatic amines are present in the inhaled smoke stream, although the concentration of these compounds is about two orders of magnitude lower than in active cigarette smokers, suggesting that some risk genotypes are particularly susceptible to low doses of carcinogens. It has been claimed that smoke exposure is prevalent among Hispanics and Afro-Americans. In these groups, the population of children is larger than in Caucasians and they are more vulnerable to the toxic effects of environmental tobacco smoke.⁶ Other possible mechanisms may include stimulation of angiogenesis and tumor growth promotion by nicotine. Angiogenesis has indeed been associated with AL.

In conclusion, childhood leukemia is a heterogeneous disease with individual subtypes in which the response to chemotherapy and its causes may be different. It is possible that acute leukemia share etiologies, as shown for lymphoma or thyroid cancer in children. The results of this study are encouraging, but the sample size should be increased and other studies in different populations should be performed to confirm these data. Research of the risk factors leading to leukemia is relevant to identify strategies to develop protective policies and interventions.

Acknowledgements

This study was supported by Grant G30670-M of the Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) and FP-000382/18/115/5/8/4/59 of the Instituto Mexicano del Seguro Social. We are also indebted to the Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica who partly supported the study. We are very grateful to Doel Stewart for revising the manuscript; to Carmen

Alaez, Miriam Vázquez and Gabriela de la Rosa for their very helpful discussions. We also thank Mtra Sylvia García of the John Langdon Down Institute and to Dra Susana Ramírez Robles, Lic Ma de los Angeles Rojas Ramírez and Dr Pedro González Vivanco of the Integral Care for Persons with Down Syndrome (CTDUA) for providing the DS children included in this study.

JM Mejía-Arangú^{1,2}
A Fajardo-Gutiérrez¹
H Flores-Aguilar^{1,2}
MC Martínez-García¹
F Salamanca-Gómez¹
V Palma-Padilla¹
R Paredes-Aguilera⁴
R Hernández-Rodríguez⁵
A Ortiz-Fernández⁶
A Martínez-Avalos⁷
C Gorodetzky⁸

¹The Medical Research Unit on Clinical Epidemiology, Hosp. de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Mexico;

²The Department of Immunogenetics, Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos, SS, Mexico;

³The Unit of Medical Research on Genetics, Hosp. de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Mexico;

⁴The Department of Haematology, Inst. Nacional de Pediatría, SS, Mexico; ⁵The Department of Haematology, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Mexico;

⁶The Department of Haematology, Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Mexico;

⁷The Department of Oncology, Hospital Infantil de México Federico Gómez, SS, Mexico

References

- Robison LL. Down Syndrome and leukemia. *Leukemia* 1992; 6: 5-7.
- Peto J. Cancer Epidemiology in the last century and the next decade. *Nature* 2001; 411: 390-395.
- Siegel M. Smoking and leukaemia: evaluation of causal hypothesis. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 1-9.
- Creaves M. Childhood leukaemia. *Br Med J* 2002; 324: 283-287.
- Sorahan T, McKinney PA, Mann JR, Lancashire RJ, Stilller CA, Birch JM et al. Childhood cancer and parental use of tobacco: findings from the intergenerational epidemiological study of childhood cancer (IRESCC). *Br J Cancer* 2001; 84: 141-146.
- Zenzes MT, Puy LA, Bielecki L, Reed TE. Detection of benz[a]pyrene first epoxide-DNA adducts in embryos from smoking couples: evidence for transmission by spermatozoa. *Mol Hum Reprod* 1999; 5: 125-131.
- Inфанте-Rivart C, Krájncovic M, Labuda D, Simeit D. Childhood acute lymphoblastic leukemia associated with parental alcohol consumption and polymorphisms of carcinogen-metabolizing genes. *Epidemiology* 2002; 13: 277-281.
- Peters F, Illman SW, Kinney PL, Whyatt RM, Klevin EA, Shephard P et al. The challenge of preventing environmental related disease in young children: community-based research in New York City. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 1197-204.

Molecular identification of CBFβ-MYH11 fusion transcripts in an AML M4Eo patient in the absence of inv16 or other abnormality by cytogenetic and FISH analyses – a rare occurrence

Leukemia (2003) 17, 1907–1910. doi:10.1038/sj.leu.2403056

The prognostic and therapeutic significance of karyotype at diagnosis in patients with AML is now fully established. Two of the most common recurring cytogenetic abnormalities in AML are t(8;21)(q22;q22) and the pericentric inversion of chromosome 16, inv(16)(p13;q22), or its variant t(16;16)(p13;q22). The chromosome

16 abnormalities, which are closely associated with the FAB subtype M4Eo, result in the creation of a fusion gene between the smooth muscle myosin-heavy chain gene (*MYH11*) at 16p13 and the core binding factor β (*CBFβ*) gene at 16q22. The fusion protein product, CBFβ-MYH11, interacts with nuclear corepressors, leading to dysregulation of transcription. Patients with 'CBF leukemia' including those with inv(16)/t(16;16) account for up to 20% of young adult cases of *de novo* AML. Such patients have a more

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSION Y CONCLUSIONES.

Este es el primer estudio que evalúa la interacción entre diferentes factores ambientales y la susceptibilidad a la leucemia aguda (LA) en un grupo de niños con susceptibilidad incrementada, comparado con otro grupo con la misma característica, pero sin la enfermedad. Todos los estudios previos han considerado los genes de susceptibilidad como un factor adicional (1,2). Uno de estos buscó la interacción entre el polimorfismo genético CYP1A1 y el tabaquismo paterno en el desarrollo de LA en niños, con resultados negativos (3). El presente estudio consideró la susceptibilidad como el principal criterio de selección. Por lo que a pesar del tamaño de muestra pequeño se tuvo un gran poder para detectar la asociación entre algunas variables y la enfermedad LA, lo mismo ocurre en estudios de casos y controles que analizan interacciones gene-ambiente (4).

Los casos fueron obtenidos de los hospitales que reciben el mayor número de niños con cáncer en la Ciudad de México (5,6). Todos los casos que pudieran haber llegado a esos hospitales durante el periodo de la investigación fueron incluidos. Se incluyeron niños vivos y muertos, para poder evitar el sesgo de sobrevivencia (7). Además, los controles fueron obtenidos de los grupos especializados para niños con síndrome de Down, si alguno de estos niños hubiera desarrollado LA hubiera llegado a uno de los hospitales del estudio. Este hecho, más la falta de diferencias entre el nivel socioeconómico, edad y sexo, reduce la posibilidad de sesgos de selección (8).

A pesar de posibles errores en la medición, los casos y controles tuvieron condiciones similares. No obstante que los padres reportaron una menor frecuencia de tabaquismo posterior al embarazo (Tabla 1 del artículo de *Leukemia*), cuando a ellos se les preguntó si fumaban frente a sus hijos, los casos reportaron con mayor frecuencia que "sí", en comparación a los controles. No es posible excluir la posibilidad de que se tenga un sesgo del recuerdo, sin embargo la única técnica recomendada para eliminarlo fue considerada que es evaluar un grupo control con condiciones similares a los casos y los entrevistadores ignoraron la hipótesis del estudio (8,9).

La mejor forma para medir el tabaquismo es a través de un cuestionario en un interrogatorio directo, así como otros lo han mostrado (10,11). La exposición pasiva al humo del tabaco es mejor medida cuando la información la brinda la mamá del niño índice (1,11).

El consumo de alcohol de los padres fue valuada con un cuestionario de frecuencias, considerada la técnica más recomendada para evaluar dieta y otros hábitos (12,13).

No hay información en este estudio que pueda hacer pensar que los padres de los casos o los controles, sobre reportaron la frecuencia de exposición a los factores de riesgo. Probablemente los padres no recordaron exactamente la exposición, pero esta falta de precisión fue similar en ambos grupos y si las variables evaluadas son verdaderos factores de riesgo y si la suma de la sensibilidad

más la especificidad para medir las variables fue mayor a 1, entonces los OR's calculados en el estudio estuvieron sub estimados del OR real (14).

El tamaño de muestra pequeño incrementó la posibilidad de un error tipo II (15), lo que puede conducir a no encontrar asociaciones. Sin embargo se encontraron diferentes asociaciones, algunas de estas pudieran ser espurias pero cuando el estudio fue planeado, solamente se consideraron factores con plausibilidad biológica para la asociación con la LA. El propósito fue identificar si estos factores eran de riesgo cuando se buscaban en una población con susceptibilidad elevada, lo cual era de esperar que incrementara el poder muestral (4).

La hipótesis de Greaves sugiere que los niños nacidos con una susceptibilidad genética a desarrollar leucemia, la desarrollarán sólo cuando estén expuestos a un factor ambiental (16). En este estudio, todos los niños evaluados tenían una susceptibilidad elevada a la enfermedad, pero sólo algunos desarrollaron el padecimiento.

Cuando las mamás eran mayores de 35 años al momento del embarazo del niño índice, esto también mostró una asociación importante con la LA (Tabla 1, artículo Leukemia). Little et al. han interpretado que la falta de consistencia con esta asociación se puede deber a que la edad materna refleja más factores sociales que biológicos (17-19). La edad de las madres en el síndrome de Down, podría representar el incremento en la frecuencia de la no disyunción durante la oogénesis, que incrementa con la edad materna, lo que puede resultar en diferentes mecanismos poligénicos o de "imprinting" que pudieran estar asociados al desarrollo de LA en los niños con síndrome de Down (19).

El tabaquismo paterno presentó asociación con la LA en algunos estratos de la exposición. El OR fue muy elevado y si este fuera un verdadero factor de riesgo, podría explicar alrededor del 66% de los casos en individuos con susceptibilidad elevada a desarrollar LA. Esta asociación no ha sido consistente (1,20); para Little, esto puede ser ocasionado por el tipo de controles seleccionados (20). En el estudio de Soma y cols. otros no hallaron asociación entre el tabaquismo paterno antes del embarazo y LA en sus hijos cuando usaron controles hospitalarios, pero la asociación se encontró cuando evaluaron controles poblacionales (21). Para Ross y Swensen es difícil creer que la exposición de los padres pueda ser más importante que la exposición de la madre, sin embargo señalan que cabría la posibilidad de que existiera una mutación germinal antes de la concepción y que esto pudiera jugar un papel importante en el desarrollo de la LA (1). La mayoría de los estudios han reportado que el tabaquismo antes del embarazo se asocia más con la exposición del padre que con la de la madre (1,20,21). En términos de transmisión pre concepcional, las exposiciones que ocurren durante la vida de un padre pueden ser más importantes que las que ocurren durante la vida

de la madre. Debido a que la espermatogénesis continúa desde la pubertad a la edad mayor por lo que tiene más oportunidades para sufrir una acumulación de genes mutantes pre conceptuales en el padre que en la madre (22,23). Dentro de los datos que apoyan esta posibilidad es que el benzo[a]pireno es un cancerígeno muy potente que se encuentra en el humo del tabaco y su metabolito activo induce la formación de aductos de ADN, lo cual puede causar mutaciones; estos aductos de ADN se han encontrado en los espermatozoides de un fumador y de su embrión (24). El 8-hidroxy-2'-deoxiguanosin (8-OhdG), que es un biomarcador del daño oxidativo del ADN y se ha asociado con la disminución en el índice de cualidad del espermatozoide así como en el número de espermatozoides y la motilidad de los mismos. Este se ha encontrado incrementado en el espermatozoide de fumadores (25). Es posible que este se asocie con un daño genético que ocurra pre conceptualmente en el espermatozoide y que provoca un efecto en su hijo (26). Por otro lado el pico de edad temprano en la leucemia, entre los dos y cinco años en la LLA y por debajo de un año en la LMA (6,27,28); apoya la hipótesis de que la exposición ambiental durante la gestación y pre concepción pueda estar involucrada en el desarrollo de la leucemia (28). Las leucemias en los niños inician pre natalmente durante el desarrollo fetal, probablemente por la formación de fusión de genes (16). Sin embargo no hay certeza de que la fusión de genes que ocurre in-útero sea el evento iniciador de la LA (29). El punto clave es que la exposición puede precipitar el rompimiento cromosómico, el cual al no haber podido ser reparado correctamente promueva el desarrollo de LA en niños (16).

El OR para el consumo de alcohol paterno y LA ha sido el más importante, reportado hasta la fecha (20), además de ser el primer estudio en encontrar un gradiente dosis respuesta. La asociación fue ajustada por la variable tabaquismo paterno antes del embarazo. La mayoría de los estudios han encontrado asociación con la exposición materna, especialmente durante el embarazo y asociada relacionado con la LMA (20,30). El consumo paterno de alcohol también se ha asociado con el daño del espermatozoide y hay evidencia que incrementa el estrés oxidativo en muchos tejidos, incluyendo la formación de 8-OhdG; aunque, no se ha informado una asociación entre el consumo de alcohol y el daño oxidativo en el espermatozoide (25).

Se encontró un riesgo mayor al reportado en la literatura con la exposición pasiva del niño al humo del tabaco (20). La pregunta importante aquí, fue conocer si los padres fumaban en frente de sus hijos, aquí se sumó la exposición de la madre, el padre, familiares y amigos. En un estudio se observó que los niveles de cotinina en plasma de la madre y del recién nacido, eran significativamente mayores si las madres reportaban tabaquismo de algún miembro del hogar o de un visitante regular; comparado con madres que reportaban no fumar en el hogar (31).

Dentro del humo del cigarro que inhala un fumador pasivo hay una gran cuenta de cancerígenos, nitrosaminas volátiles y aminas aromáticas (32). A pesar de que las concentraciones de estos compuestos son alrededor de dos veces más bajas que la de los fumadores activos, algunos datos sugieren que individuos con ciertos genotipos de riesgo son particularmente susceptibles a dosis bajas de cancerígenos (32). Las nitrosaminas y el benceno son agente leucemiogénicos (33). Algunos estudios que han evaluado la relación entre los genes que regulan el metabolismo de estos compuestos y el desarrollo de leucemia en niños y donde ellos incluyeron niños con síndrome de Down, no hubo asociación con genotipos nulos GSTM1 o con GSTT1 y el síndrome de Down para desarrollar LA. Sin embargo estos datos no son mostrados en el artículo y ellos no señalan cuántos niños con síndrome de Down fueron incluidos (34). En otro estudio fue evaluado si estos genes más el tabaquismo paterno, estaba asociado con la leucemia, pero no pudieron mostrar resultados concluyentes (3).

Estudios recientes indican que el humo del tabaco ambiental es más prevalente entre los Afro Americanos y entre los hispanos que en los blancos. Se han reportado mayores niveles de nitrosaminas en los fumadores negros que en los fumadores blancos, después de controlar por la suma de cigarrillos que reportaron. Los niños Afro Americanos tuvieron 2 veces más altos los niveles de cotinina que los niños blancos como resultado de una exposición a un 1 cigarro por día (31). La exposición pasiva al humo del tabaco debe estudiarse en más detalle en los niños que en los adultos, porque los niños más chicos son especialmente más vulnerables a los efectos tóxicos del humo del tabaco ambiental (31). Otros mecanismos relacionados entre el humo del tabaco y la LA en niños, podría ser la angiogénesis, ya que la nicotina la estimula y promueve el crecimiento tumoral (35) y está relacionada con las LA (36).

La leucemia en niños es una enfermedad heterogénea, los subtipos difieren en su respuesta a la quimioterapia (16, 37). También es posible que las LA compartan sus causas, tal como comparte sus causas con los linfomas o el cáncer tiroideo (19,38), aunque se sugiere que hay etiologías específicas (1,16).

CONCLUSIONES.

La etiología de la mayoría de los cánceres es desconocida, los mecanismos subyacentes del proceso de la carcinogénesis tampoco son conocidos totalmente (39). Hoy la biología molecular subyacente de las leucemias ha cambiado nuestro entendimiento de la enfermedad (16), hay no sólo el prospecto de mejorar el tratamiento y la introducción de terapias nuevas basadas biológicamente (16,37), y conocer mas su etiología (16). Se podrá iniciar medidas preventivas puntuales con una

dirección más clara. Las LAL están incrementando en diferentes países (6), (artículo de Salud Pública de México). El énfasis sobre la investigación sobre la patogénesis del cáncer debe incluir la investigación sobre la etiología y la prevención (39). La investigación acerca de los factores de riesgo de la leucemia, deben dirigir sus esfuerzos a la identificación de factores prevenibles y promover el traslado de este conocimiento en políticas de protección e intervenciones (31).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA DISCUSION Y CONCLUSIONES.

1. Ross JA, Swensen AR. Prenatal Epidemiology of pediatric tumors. *Current Oncology Reports* 2000; 2:234-41.
2. Krajinovic M, Sinnett H, Richer C, Labuda D, Sinnett D. Role of NQO1, MPO and CYP2E1 genetic polymorphisms in the susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer* 2002; 97:230-6.
3. Infante-Rivard C, Krajinovic M, Labuda D, Sinnett D. Parental smoking, CYP1A1 genetic polymorphisms and childhood leukaemia (Quebec, Canada). *Cancer Causes Control* 2000; 11: 547-53.
4. García-Closas M, Lubin JH. Power and sample size calculations in case-control studies of gene-environment interactions: comments on different approaches. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 689-92.
5. Fajardo-Gutiérrez A, Navarrete-Navarro A, Reynoso-García M, Zarzosa-Morales ME, Mejía-Aranguré M, Yamamoto-Kimura LT. Incidence of malignant neoplasms in children attending Social Security Hospitals in Mexico City. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29:208-212.
6. Mejía-Aranguré JM, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Farfán-Canto JM, Ortiz-Fernández A, Martínez-García MC. Incidence trends of acute leukemia among the children of México City: 1982-1991. *Arch Med Res* 1996; 27:223-227.
7. Austin H, Hill HA, Flanders WD, Greenberg RS. Limitations in the application of case-control methodology. *Epidemiol Rev* 1994; 16:65-76.
8. Lasky T, Stolley PD. Selection of cases and controls. *Epidemiol Rev* 1994; 16:6-17.
9. Infante-Rivard C, Jacques L. Empirical study of parental recall bias. *Am J Epidemiol* 2000; 152:480-6.
10. Caraballo RS, Giovino GA, Pechacek TF, Mowery PD. Factors associated with discrepancies between self-reports on cigarette smoking and measured serum cotinine levels among persons aged 17 years or older. *Am J Epidemiol* 2001; 153:807-14.
11. Kesmodel U, Secher NJ, Olsen SF. The authors respond: does alcohol increase the risk of preterm delivery? *Epidemiology* 2001; 12:589-90.

12. Willet W. Invited Commentary: A further look at dietary questionnaire validation. *Am J Epidemiol* 2001; 154:1100-1102.
13. Kesmodel U, Olsen SF. Self reported alcohol intake in pregnancy: comparison between four methods. *J Epidemiol Community Health* 2001; 55:738-45.
14. Flegal KM, Brownie C, Haas JD. The effects of exposure misclassification on estimates of relative risk. *Am J Epidemiol* 1986; 123:736-51.
15. Mejía-Aranguré JM, Fajardo-Gutiérrez A, Gómez-Delgado A, Cuevas-Uriostegui ML, Hernández-Hernández DM, Garduño-Espinosa J, Navarrete-Navarro S, Velásquez-Pérez L, Martínez-García MC. Sample size: a practical viewpoint in pediatric clinical research (Spanish). *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995; 52:381-91.
16. Greaves M. Childhood leukaemia. *Br Med J* 2002; 324:283-7.
17. Little J. Maternal reproductive history, and maternal illness and related drug use. In: *Epidemiology of childhood cancer*. Lyon, France: IARC Scientific Publications No. 149, 1999: 279-303.
18. Reynolds P, Behren JV, Elkin EP. Birth characteristics and leukemia in young children. *Am J Epidemiol* 2002; 155:603-13.
19. Taylor GM, Birch JM. The hereditary basis of human leukemia. In: Henderson ES, Lister TA, Greaves MF (eds): *Leukemia 6th edition*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996:210-45.
20. Little J. Lifestyle. In: *Epidemiology of childhood cancer*, editor. Lyon: IARC Scientific Publications No. 149; 1999. p. 242-78.
21. Sorahan T, McKinney PA, Mann JR, Lancashire RJ, Stiller CA, Birch JM, Dodd HE, Cartwright RA. Childhood cancer and parental use of tobacco: findings from the inter-regional epidemiological study of childhood cancer (IRESCC). *Br J Cancer* 2001; 84:141-6.
22. Anderson LM, Bhalchandra AD, Fear NT, Roman E. Critical windows of exposure for children's health: cancer in human epidemiological studies and neoplasms in experimental animal models. *Environ Health Perspect* 2000; 108(suppl 3):573-94.
23. Crow JF. The origins, patterns and implications of human spontaneous mutation. *Nature Rev Genet* 2000; 1:40-7.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

24. Zenzes MT, Puy LA, Bielecki R, Reed TE. Detection of benzo[a]pyrene diol epoxide-DNA adducts in embryos from smoking couples: evidence for transmission by spermatozoa. *Mol Hum Reprod* 1999; 5:125-31.
25. Carpenter DO, Arcaro K, Spink DC. Understanding the human health effects of chemical mixtures. *Environ Health Perspect* 2002; 110(suppl 1):25-42.
26. Montesano R, Hall J. Environmental causes of human cancers. *Eur J Cancer* 2001; 37:S67-S87.
27. Mejía-Aranguré JM, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Paredes-Aguilera R, Flores-Aguilar H, Martínez-García MC. Incidence of acute leukemia in children of Mexico City; 1982 to 1991 (Spanish). *Salud Publica Mex* 2000; 42:431-7.
28. Smith MA, Chen T, Simon R. Age-specific incidence of acute lymphoblastic leukemia in U.S. Children: In utero initiation model. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1542-4.
29. Felix CA. Commentary: evidence of early start for common acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1999; 354:1486-7.
30. Biondi A, Cimino G, Pieters R, Pui CH. Biologic and therapeutic aspects of infant leukaemia. *Blood* 2000; 96: 24-33.
31. Perera FP, Illman SM, Kinney PL, Whyatt RM, Kelvin EA, Shepard P et al. The challenge of preventing environmentally related disease in young children: Community-based research in New York City. *Environ Health Perspect* 2002; 110:197-204.
32. Bartsch H, Nair U, Risch A, Rojas M, Wikman H, Alexandrow K. Genetic polymorphism of CYP gene, alone or in combination, as a risk modifier of tobacco-related cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9:3-28.
33. Siegel M. Smoking and leukaemia: Evaluation of causal hypothesis. *Am J Epidemiol* 1993; 138:1-9.
34. Davies SM, Robison LL, Buckley JD, Radloff GA, Ross JA, Perentesis JP. Glutathione S-transferase polymorphisms in children with myeloid leukemia: a Children's Cancer Group Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9:563-6.
35. Heeschen C, Jang JJ, Weis M, Pathak A, Kaji S, Hu RS et al. Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumor growth and atherosclerosis. *Nature Med* 2001; 7:833-39.

36. Aguayo A, Kantarijian H, Manshour T, Gidel C, Estey E, Thomas D et al. Angiogenesis in acute and chronic leukemias and myelodysplastics syndromes. *Blood* 2000; 96:2240-5.
37. Yeoh EJ, Ross ME, Shurtleff SA, Williams K, Patel D, Mahfouz R et al. Classification, subtype discovery, and prediction of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia by gene expression profiling. *Cancer Cell* 2002; 1:133-43.
38. Little J. Ionizing radiation. In *Epidemiology of childhood cancer*. Lyon, France: IARC Scientific Publications No. 149; 1999:90-147.
39. Tomatis L, Huff J. Evolution of cancer etiology and primary prevention. *Environ Health Perspect* 2001; 109:5-7.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN