



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

TESIS

Terapias de luz y oxígeno como mutagénicos en cáncer infantil en pacientes del servicio de urgencias del Hospital Infantil de México Federico Gómez



PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

URGENCIAS PEDIÁTRICAS

PRESENTA:
DRA. ANGÉLICA BARROS HERNÁNDEZ

DIRECTORES DE TESIS:
DRA. IRAÍS ROMERO ALVARADO
D. EN C. GUILLERMO M. ZÚÑIGA GONZALEZ



México, D.F., Febrero de 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



Terapias de luz y oxígeno como mutagénicos en cáncer infantil en pacientes del servicio de urgencias del Hospital Infantil de México Federico Gómez

Estudiante: **Dra. Angélica Barros Hernández**

Director de tesis: Dra. Iraís Romero Alvarado, D. en C. Guillermo M. Zúñiga González

Colaboradores: D. en C. Belinda C. Gómez Meda

Sedes: Hospital Infantil de México "Federico Gómez" y Laboratorio de Mutagénesis, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social

Febrero del 2016



**Terapias de luz y oxígeno como mutagénicos en cáncer infantil en
pacientes del servicio de urgencias del Hospital Infantil de México
Federico Gómez**

Dra. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Iraís'.

Dra. IRAÍS ROMERO ALVARADO
TUTOR DE TESIS
ADSCRITO SERVICIO DE URGENCIAS

A large, stylized handwritten signature in black ink, appearing to read 'Zúñiga'.

D. en C. GUILLERMO MOISÉS ZÚÑIGA GONZÁLEZ
TUTOR DE TESIS
JEFE DEL LABORATORIO DE MUTAGÉNESIS, CIBO, IMSS
INVESTIGADOR TITULAR D
INVESTIGADOR NACIONAL SNI NIVEL II

DEDICATORIAS

Agradezco a Dios por darme la dicha de poder cumplir un sueño más. Por la oportunidad de cada día.

Me siento feliz porque a pesar de las múltiples adversidades que se me han presentado he logrado una meta más; con sus múltiples sube y bajas, pero feliz por la etapa culminada.

Agradezco infinitamente a mis padres que sin duda han sido el motor de mi vida, por que indudablemente sin ellos no sería la persona en la que me he convertido.

A mis hermanos y amigos, porque no hay nada mejor que un buen amigo que te escuche, ni nada mejor que grandes hermanos que te apoyen.

A mis tutores y amigos, la Dra. Iraís que fue paciente y creyó en mí y me apoyo en todo momento. A Belinda y el Dr. Memo que han sido para mí un gran soporte; ellos han visto mi crecimiento personal y profesional, me han apoyado y alentado a seguir.

A mis compañeros de urgencias porque sin ellos no hubiese podido continuar, por el apoyo y esa gran tenacidad de cada día, aunque hubiese algunos que parecían no tener fin, pero sin embargo terminaban de la mejor manera.

Al equipo de urgencias: adscritos, enfermería, trabajo social, pediatras, internos; porque sin su apoyo esto no hubiese sido posible.

Al amor de mi vida Rogelio por que ha sido paciente, porque no hubo día que no sintiera su apoyo incondicional, por sus cuidados sin cambio a nada, por creer en mí, por sacarme diario una sonrisa y hacerme recordar por que tanto valía la pena seguir, por sus enseñanzas y consejos.

Al Hospital Infantil de México por darme la oportunidad de estar aquí 5 años de mi vida compartiendo las grandes enseñanzas de este magnífico hospital.

Y a mis mejores maestros....los niños!! Hay muchos a los que he podido agradecerles...pero hay muchos que se fueron en el camino; y donde quiera que estén los llevaré siempre en mi corazón por sus enseñanzas, sus sonrisas y su alma de niño. Y a los padres de los niños por darme la oportunidad de tratar a sus hijos.

A todos de corazón gracias....Que Dios los bendiga hoy y siempre.

Angélica Barros Hdez.

INDICE

	Página
Portada	1
Firmas	2-3
Dedicatorias	4
Índice	5
Resumen	6
Introducción	7
Marco teórico	8-11
Antecedentes	12-13
Planteamiento del problema	14
Pregunta de investigación	15
Justificación	16
Objetivos	17
Hipótesis	18
Métodos	19
Población de estudio	20
Plan de análisis estadístico	21
Descripción de variables	22
Resultados del estudio	23-30
Discusión	31-35
Conclusión	36-37
Limitación del estudio	38
Cronograma de actividades	39
Referencias bibliográficas	40-43
Aspectos éticos	44
Anexos	45-48

1. RESUMEN

Se ha encontrado relación estrecha con las especies reactivas de oxígeno (ERO) y la posible aparición de cáncer, altos niveles de ERO contribuye a la progresión del tumor, su agresividad y la posibilidad de metástasis.

El daño que condicionan las ERO a la célula no solo depende de la concentración intracelular, sino también del equilibrio que existe entre los agentes pro-oxidantes y anti-oxidantes; cuando este equilibrio se pierde condiciona a estrés oxidativo, lo que favorece a alteraciones y daño en varias moléculas intracelulares, incluyendo al ácido desoxirribonucleico (ADN), ácido ribonucleico (ARN), lípidos y proteínas.

Se realizó un estudio observacional descriptivo retrospectivo con casos y controles. Se captaron pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez del servicio de Urgencias Pediátricas y la unidad de Hemato-Oncología desde Junio 2014 a Junio 2015 entre 2 meses y 18 años de edad. Casos pacientes con cáncer infantil: 83 pacientes. Controles pacientes previamente sanos o con padecimientos no oncológicos: 85 pacientes. Se realizó una base de datos para determinar la exposición en la etapa neonatal a terapias de luz y oxígeno con la finalidad de correlacionar daño secundario a ERO, que pudieran con el tiempo desencadenar cáncer infantil.

Hasta el momento con los datos obtenidos no hubo asociación estadísticamente significativa de cáncer infantil con terapias de luz y oxígeno.

Los pacientes con cáncer infantil y antecedente de fototerapia y oxigenoterapia hasta el momento han tenido una evolución más tórpida, múltiples hospitalizaciones y recaídas al tratamiento quimioterapéutico administrado, lo cual nos brinda un panorama para continuar estudiando estas entidades y valorar si es que podemos asociar este daño secundario a ERO.

2. INTRODUCCIÓN

A partir de 1954 la Dra. Rebeca Gershman sugiere por primera vez que los radicales libres son agentes tóxicos y generadores de enfermedades.¹

La alteración entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) y la defensa antioxidante provoca el “estrés oxidativo” que lleva a una variedad de cambios fisiológicos y bioquímicos los cuales provocan daño celular; este puede originarse por deficiencia del sistema antioxidante, peroxidación lipídica, daño a la membrana celular, fragmentación del ADN y degradación proteica.²

Las ERO o las especies reactivas (ER) pueden clasificarse en cuatro grupos, especies reactivas de oxígeno (ERO), especies reactivas de nitrógeno (ERN), especies reactivas de azufre (ERA) y especies reactivas de cloruro (ERC).³

Se ha encontrado relación estrecha con las ERO y la posible aparición de cáncer, la producción de ERO y las ERN en las células y los tejidos aunado a las alteraciones en el medio ambiente (químicos, radiaciones) promueven la carga oxidativa.⁴

3. MARCO TEÓRICO

Los niveles de ERO son cruciales para el destino final de la célula. La acumulación intracelular de éstas en las células normales contribuye a la oxidación de varios componentes, incluyendo ácidos nucleicos, proteínas y lípidos.⁵

Estas reacciones oxidativas pueden causar daño como apoptosis, proliferación anormal e incluso conducir a la transformación. Los mecanismos anti-oxidantes pueden ser enzimáticos (incluyendo catalasas, dismutasas y peroxidasas) o no enzimáticas (vitamina A, C o E), los cuales son sumamente importantes para proteger a las células de las ERO. La acumulación de ERO en los tumores tiene un impacto en los procesos biológicos, su proliferación, la inestabilidad genómica, inflamación, resistencia a la apoptosis y el cambio metabólico a glicolisis.

Se ha encontrado que altos niveles de ERO contribuyen a la progresión del tumor, su agresividad y la posibilidad de metástasis.⁶

El daño que condicionan las ERO a la célula no solo depende de la concentración intracelular, sino también del equilibrio que existe entre los agentes pro-oxidantes y anti-oxidantes; cuando este equilibrio se pierde condiciona estrés oxidativo, lo que favorece a alteraciones y daño en varias moléculas intracelulares, incluyendo al ácido desoxiribonucleico (ADN), ácido ribonucleico (ARN), lípidos y proteínas.⁷

Los tumores de células epiteliales producen altos niveles de ERO secundario a la exposición constante al estrés oxidativo. Las ERO se han detectado en cáncer de mama, ovario, hígado y colón. En los tumores de células epiteliales pueden derivarse de múltiples causas, tales como el metabolismo asociado a disfunción mitocondrial, actividad oncogénica, expresión anormal de enzimas NADPH-oxidasas (NOX), disfunción de ciclooxygenasas, lipoxigenasas y fosforilasa-timidina o alteración en las defensas anti-oxidantes.⁸

Las células cancerosas requieren de energía para su proliferación, esto modifica su metabolismo oxidativo a glicolisis aeróbica, proceso conocido como efecto de Warburg, en el cual el citosol es el encargado de producir la energía necesaria para la proliferación celular, independientemente de las concentraciones de oxígeno a las cuales está expuesta; con lo cual este efecto contribuye a la presencia de estrés oxidativo, con incremento en la producción de ERO y disminución de las defensas antioxidantes.⁹

La oxidación del ADN por las ERO genera 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina producto capaz de generar mutaciones en el ADN en un proceso conocido como carcinogénesis.¹⁰

El estrés oxidativo se ha asociado a múltiples enfermedades; tales como enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica), enfermedades inflamatorias (artritis reumatoide), enfermedades cardiovasculares (distrofia muscular), disfunciones del sistema inmune, diabetes y cáncer. Las células inflamatorias liberan mediadores químicos, particularmente ERO, cuando se trata de un proceso crónico los mecanismos de defensa antioxidantes suelen ser insuficientes y se daña la célula drásticamente.¹¹

Existen mecanismos de defensa antioxidantes los cuales pueden ser antioxidantes endógenos naturales y exógenos de acuerdo a sus propiedades. Los antioxidantes endógenos incluyen al glutatión, ácido alfa-lipoico, coenzima-Q, ferritina, ácido úrico, bilirrubina, L-carnitina, melatonina, enzima superóxido dismutasa, catalasas. Los antioxidantes naturales como vitamina A (β -caroteno), vitamina C (ácido ascórbico), vitamina E (tocoferol). Antioxidantes sintéticos N-acetil-cisteína (NAC), piruvato, selenio, hidroxitolueno.¹²

Como se comentó previamente unos de los agentes causales de este estrés oxidativo y de las ERO es el uso de oxígeno y fototerapia utilizado en etapa neonatal que con el paso del tiempo pudiera desencadenar este daño celular ya descrito y que pudiera manifestarse con alguna enfermedad como el cáncer.

El oxígeno, en concentraciones mayores al 50%, puede resultar tóxico en los recién nacidos¹³, con cambios en sistema nervioso¹⁴, aparato respiratorio (displasia broncopulmonar)¹⁵ y en retina.¹⁶

Estudios comparativos realizados en neonatos con asfixia perinatal, que requieren resucitación y concentraciones altas con oxígeno (100%), demuestran mayor incremento en la mortalidad neonatal, con daño orgánico específico a miocardio, riñón, cerebro y pulmón. Entre los factores asistenciales asociados a mayor causalidad es el uso indiscriminado de oxígeno y mayor tiempo de reanimación.

Este daño ya se ha estudiado, en dos trabajos previos se encontró que recién nacidos pretérmino (RNP), los cuales fueron expuestos a fototerapia con luz blanca y oxigenoterapia, tuvieron daño genotóxico secundario a la exposición de fototerapia con luz blanca, estudio realizado con micronúcleos y tinción específica para ácidos nucleicos, se encontró incrementó en los valores de eritrocitos micronucleados (EMN) y eritrocitos policromáticos micronucleados (EPCMN) al paso del tiempo, esto es a mayor tiempo de exposición del paciente, mayor número de ambos parámetros¹⁷, en un estudio posterior donde se evaluaron también RNP en el cual se utilizó luz azul para fototerapia no se demostró daño al material genético.¹⁸

Aycicek *et al.*, en el año 2008, mediante un ensayo cometa, demostró daño al ADN de leucocitos de neonatos a término expuestos a fototerapia.³²

Podría este daño ser temporal, demostrado recientemente en recién nacidos a término expuestos a fototerapia y valorados de nuevo en la etapa preescolar mediante el intercambio de cromátides hermanas, no demostrado aún en prematuros.³³

Si bien, esta prueba no muestra el efecto del daño acumulado visto como mutaciones, que son las que se pueden producirse secundario al efecto de las ERO.

Teniendo en cuenta estos hallazgos y los antecedentes descritos, en los que la exposición a oxigenoterapia y fototerapia pueden condicionar la inducción de radicales libres y estrés oxidativo; se valorará la posibilidad de que los niños que tienen actualmente ya el diagnóstico de cáncer hayan sido expuestos a estas terapias de luz y oxígeno en su etapa neonatal, con lo que se valorará causa y efecto.

4. ANTECEDENTES

El oxígeno; en altas concentraciones y presiones, puede resultar tóxico, ya que incrementa el estrés oxidativo y está asociado con diversas alteraciones.

Los rayos ultravioleta inducen también daño celular y ERO, la fototerapia se ha visto asociada con daño a material genético presentado a través del tiempo y relacionado al tiempo de exposición. Este daño se ha encontrado en RNP los cuales han sido expuestos a fototerapia con luz blanca y oxigenoterapia, y fue demostrado recientemente el efecto genotóxico de la fototerapia, ya que se incrementaron los valores de EMN y EPCMN al paso del tiempo, esto es a mayor tiempo de exposición del paciente, mayor número de ambos parámetros¹⁷, mientras que en un estudio posterior, donde se evaluaron también RNP, en el cual se utilizó fototerapia con luz azul no se demostró daño al material genético.¹⁸

Por otro lado, se realizó un estudio experimental en el cual se expusieron a ratas sin pelo (*Rattus norvegicus*) embarazadas a luz ultravioleta-A (UVA) para inducir daño al material genético en sus fetos. Se analizó un grupo control el cual se expuso a luz convencional. El grupo experimental fue expuesto a UVA (365 nm) durante los días 16 a 21 de gestación. En un segundo experimento se hicieron 3 grupos con 4 ratas cada uno, un grupo control negativo, un grupo expuesto a UVA sin antioxidante y un grupo expuesto a UVA con administración de ácido ascórbico (Asc) como antioxidante en el agua potable de las ratas a partir del día 15 de gestación y hasta el parto. Todos los grupos estuvieron bajo las mismas condiciones. Las ratas fueron muestreadas a intervalos de 48 h durante la gestación desde el día 16 hasta el parto (16,18, 20 y 22 días de gestación). La sangre también se obtuvo de los recién nacidos al nacimiento; se analizaron los valores de EMN, EPCMN, y eritrocitos policromáticos (EPC). El aumento de los EMN y EPCMN se observaron en los neonatos nacidos de madres expuestas a los rayos UVA a los 40, 80 y 160 min, en comparación con el grupo control. El Asc redujo la inducción de EMN y EPCMN.¹⁹

Estudios comparativos realizados en neonatos humanos con asfixia perinatal, que requieren resucitación y concentraciones altas con oxígeno (100%), demuestran mayor incremento en la mortalidad neonatal, con daño orgánico específico a

miocardio, riñón, cerebro y pulmón. Entre los factores asistenciales asociados a mayor causalidad es el uso indiscriminado de oxígeno y mayor tiempo de reanimación.^{20,21}

En las alteraciones histológicas y hematológicas se han descrito los siguientes cambios: mayor intercambio en cromátides hermanas en linfocitos humanos^{22,23}, incremento de micronúcleos en cultivos de células V79²⁴, esto se cree secundario al desequilibrio que produce la mayor producción de radicales libres como respuesta a la desmedida oxigenación.^{25,26}

Los sistemas de defensa antioxidantes de los recién nacidos que nacen a término se expresan con mayor grado de maduración y se adaptan a mayores concentraciones de oxígeno, siendo lo contrario en RNP, quienes presentan un sistema de defensa antioxidante inmaduro que los hace susceptibles al daño que producen las ERO, generadas en el período de transición fetal a neonatal^{27,28}; por lo que son más susceptibles al estrés oxidativo, promovido por el mayor manejo postnatal que requieren, como es el caso del uso de nutrición parenteral, procedimientos invasivos, el uso de medicamentos^{29,30}; así como de terapias con oxígeno y luz (fototerapia), esta última en prematuros con ictericia básicamente multifactorial.^{31,32}

Podría este daño ser temporal, demostrado recientemente en recién nacidos a término expuestos a fototerapia y valorados de nuevo en la etapa preescolar mediante el intercambio de cromátides hermanas, aunque no demostrado aún en prematuros.³³

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hasta el momento los estudios en animales, han demostrado que las ERO propician la mutagénesis en algunas líneas celulares; en seres humanos, se ha documentado que las ERO participan en la carcinogénesis; sin embargo, existen pocos estudios que demuestran ésta relación causa-efecto de manera tangible.

Este estudio busca explorar en niños con cáncer infantil y niños sanos si fueron expuestos a terapias de luz y oxígeno en la etapa neonatal, como paso inicial en la búsqueda de la asociación causa-efecto.

6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La exposición a oxigenoterapia y/o fototerapia neonatal se asocia al desarrollo de cáncer años después?

7. JUSTIFICACIÓN

La alteración entre la producción de ERO y la defensa antioxidante provoca el “estrés oxidativo” que lleva a una variedad de cambios fisiológicos y bioquímicos, los cuales provocan daño celular; este puede originarse por deficiencia del sistema antioxidante, peroxidación lipídica, daño a la membrana celular, fragmentación del ADN y degradación proteica.³⁴

El oxígeno, en altas concentraciones y presiones, puede resultar tóxico, incrementa el estrés oxidativo y está asociado con diversas alteraciones.

Estas reacciones oxidativas pueden causar daño como apoptosis, proliferación anormal e incluso conducir a la transformación celular, reacciones que se han visto relacionadas con la aparición de cáncer.

Por la correlación existente y demostrada del daño producido secundario a la exposición de oxigenoterapia y fototerapia en la etapa neonatal, se valorará a niños con diagnóstico de cáncer la posibilidad de que estos hayan sido sometidos a estas terapias y pueda ser un factor relacionado a su enfermedad, secundario a las ERO inducidas.

8. OBJETIVOS

Objetivo general:

- Identificar si existe relación entre la exposición neonatal a oxígeno y/o fototerapia con la aparición de cáncer.

6.1 Objetivos específicos:

- Evaluar en un muestreo de los pacientes que desarrollaron cáncer, cuántos de ellos estuvieron expuestos a oxígeno y/o fototerapia neonatal.
- Identificar en un grupo control de pacientes previamente sanos o con otras patologías no hemato-oncológicas, cuántos de ellos estuvieron expuestos a oxígeno y/o fototerapia.
- Identificar si existe asociación entre el desarrollo de cáncer y las terapias mencionadas mediante la comparación de ambos grupos.

9. HIPÓTESIS

La exposición a oxígeno y/o fototerapia en la etapa neonatal puede condicionar a la aparición de cáncer años después.

10. MÉTODOS

- Estudio observacional descriptivo y retrospectivo con casos y controles.

Para la realización del presente se captaron pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez del servicio de Urgencias Pediátricas y la unidad de Hemato-Oncología desde Junio 2014 a Junio 2015; de los cuales se les hizo un interrogatorio específico a los padres, sobre los antecedentes heredo-familiares, antecedentes personales patológicos, antecedentes perinatales, preguntando específicamente si fueron expuestos a oxigenoterapia y/o fototerapia en la etapa neonatal, motivo del uso y tiempo de exposición (Anexo 1).

Así también se anotó la fase de quimioterapia en la que se encuentran y el tratamiento actual que se encuentra recibiendo el paciente.

Se anotó su última biometría hemática y los electrolitos séricos como referencia a su condición actual.

Se realizó mismo cuestionario a niños previamente sanos o con otros padecimientos no hemato-oncológicos para tener un grupo control (Anexo 2).

11. POBLACION DE ESTUDIO

Casos: Pacientes diagnosticados con cáncer infantil de 2 meses a 18 años de edad, con diversos padecimientos oncológicos y en varias fases del tratamiento que acuden al Hospital Infantil de México y los cuales son valorados en el servicio de urgencias y la unidad de Hemato-Oncología.

Controles: Pacientes que acuden al Hospital Infantil de México, que son previamente sanos o que tienen algún otro padecimiento no hemato-oncológico entre 2 meses y 18 años de edad. Para cada caso, se eligió un control de acuerdo a la edad.

Criterios de inclusión:

- Pacientes de 2 meses a 18 años de edad con cáncer infantil diagnosticado.
- Pacientes de 2 meses a 18 años de edad previamente sanos o con algún otro padecimiento no hemato-oncológico.
- Pacientes que cuentan con historia clínica completa en el expediente, incluyendo antecedentes perinatales y el manejo establecido en la etapa neonatal.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que tengan historia clínica incompleta.
- Pacientes con alteraciones cromosómicas y genopatías que hayan sido diagnosticados con algún tipo de cáncer infantil.
- Abandono voluntario o familiares que no deseen aportar los datos necesarios para el estudio.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que no cuenten con historia clínica en el expediente médico.
- Pacientes en los cuales los familiares desconozcan los antecedentes y el manejo en la etapa neonatal.

12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó una base de datos en el programa Excel 2013 (Microsoft Office) en el cual se capturaron los datos de los pacientes -casos y controles-.

Se utilizó el software SPSS versión 20 para el análisis estadístico y gráficos. En la estadística descriptiva se utilizaron frecuencia y proporciones para las variables cualitativas, para variables cuantitativas se utilizaron como medidas de dispersión media, mediana, rango. Se realizó estadística analítica con estimación de OR para la asociación de causa efecto.

13. DESCRIPCION DE VARIABLES

Variables independientes:

- Fototerapia
- Oxigenoterapia

Variables dependientes

- Cáncer infantil

Cuadro de definición de variables:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Género	Fenotipo clínico de los caracteres sexuales.	Sexo	Cualitativa	Nominal
Tipo Reanimación	Reanimación habitual o reanimación cardiopulmonar avanzada.	Reanimación	Cualitativa	Nominal
Modalidad de Ventilación	Oxígeno administrado al RNP para mantener adecuada ventilación y oxigenación. Controlada (VC), asistida-controlada (A/C), ventilación mandatoria intermitente (IMV), ventilación mandatoria intermitente sincrónica (SIMV) y presión positiva de soporte (PPS)	Oxigenación	Cuantitativa	Continua
Morbilidad	Prevalencia e Incidencia de alguna enfermedad en un espacio y un tiempo.	Diagnóstico Oncológico	Cualitativa	Nominal
Fracción Inspirada de Oxígeno (FiO ₂)	Es la concentración o proporción de oxígeno en la mezcla del aire inspirado.	Cantidad de FiO ₂	Dicotómica	Nominal
Oxigenación	Administración de apoyo ventilatorio en cualquier modalidad con una FiO ₂ igual o mayor al 28%.	Oxigenoterapia	Cuantitativa	Continua
Fototerapia	Aplicación de luz blanca o azul para manejo de hiperbilirrubinemia.	Fototerapia	Categórica	Nominal
Horas de Fototerapia	Cantidad de tiempo en horas a las que fue expuesto el RNP para manejo de la hiperbilirrubinemia.	Tiempo	Cuantitativa	Discreta
Cáncer	Proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células	Enfermedad	Cualitativa	Nominal
Incidencia	Circunstancia o suceso secundario que ocurre en el desarrollo del tiempo y que puede influir en el resultado final.	Episodio	Cuantitativa	Razón

14. RESULTADOS

Se captaron 168 pacientes, de los cuales 85 fueron controles y 83 casos, con promedio de edad de 8.85 años para controles y 8.94 para casos. La distribución por sexos fue también similar para ambos grupos.

Respecto a las muestras obtenidas, de los casos se captaron 9 de 83 pacientes que estuvieron expuestos a oxígeno y/o fototerapia (10.84%), de los cuales 1 tuvo fototerapia, 6 solo oxígeno y 2 fueron expuestos a oxígeno y fototerapia, mientras que para el grupo de controles los expuestos fueron 21 de 85 (24.70%), distribuidos de la siguiente manera: 3 solo con fototerapia, 15 con oxigenoterapia y 3 con ambas terapias.

Se hizo la categorización por grupos de edad en los pacientes para poder identificarlos como se muestra en la tabla 2.

Las tablas 3 y 4 muestran los pacientes casos y controles que fueron expuestos y no expuestos a terapias de luz y oxígeno.

Con estos datos, como se muestra en la tabla 5 con el intervalo de confianza no es posible relacionar la exposición de los recién nacidos a terapias de oxígeno y/o fototerapia y siendo estrictos, este resultado parecería indicar que dichas terapias son protectoras para el desarrollo posterior de cáncer, aunque con este estudio esto no se puede asegurar.

Los resultados se muestran en los siguientes cuadros y gráficas, donde se describen las frecuencias y/o porcentajes de acuerdo a diversas variables y tipos de agrupación.

Género		
	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	83	49.4%
Masculino	85	50.6%
Total	168	100%

Tabla 1. Frecuencia y porcentaje por género de casos y controles.

Grupos por edad en meses

Grupos	Edad meses	Frecuencia	Porcentaje
Grupo 1	0-24 meses	32	19%
Grupo 2	25-48 meses	19	11.3%
Grupo 3	49-72 meses	19	11.3%
Grupo 4	73-96 meses	14	8.3%
Grupo 5	97-120 meses	23	13.7%
Grupo 6	121-144 meses	17	10.1%
Grupo 7	145-168 meses	17	10.1%
Grupo 8	169-192 meses	13	7.7%
Grupo 9	193-216 meses	11	6.5%
Grupo 10	217-240 meses	3	1.8%
	Total	168	100%

Tabla 2. Frecuencia y porcentaje por grupo etáreo, grupos de edades en meses.

		Controles	Casos	Total
Terapia de luz y oxígeno	Ninguna	# Pacientes 64 (46.4%)	74 (53.6%)	138 100.0%
	Oxigenoterapia	# Pacientes 15 (71.4%)	6 (28.6%)	21 100.0%
	Fototerapia	# Pacientes 3 (75.0%)	1 (25.0%)	4 100.0%
	Oxigenoterapia- Fototerapia	# Pacientes 3 (60.0%)	2 (40.0%)	5 100.0%
Total	# Pacientes 85 (50.6%)	83 (49.4%)	168 100.0%	

Tabla 3. Terapias de luz y oxígeno en grupos casos y controles.

		Grupos casos y controles			
			Controles	Casos	
Exposición Tx Luz y oxígeno	Expuesto Tx Luz y Oxígeno	# Pacientes	21	9	30
		% dentro de Exposición Tx Luz y oxígeno	(70.0%)	(30.0%)	100.0%
	No expuesto	# Pacientes	64	74	138
		% dentro de Exposición Tx Luz y oxígeno	(46.4%)	(53.6%)	100.0%
Total		# Pacientes	85	83	168
		% dentro de Exposición Tx Luz y oxígeno	(50.6%)	(49.4%)	100.0%

Tabla 4. Pacientes casos y controles expuestos y no expuestos a terapias de luz y oxígeno.

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de momios para Exposición Tx Luz y oxígeno (No expuesto / Expuesto Tx Luz y Oxígeno)	0.371	0.158	0.867

Tabla 5. Estimación de riesgo e intervalo de confianza.

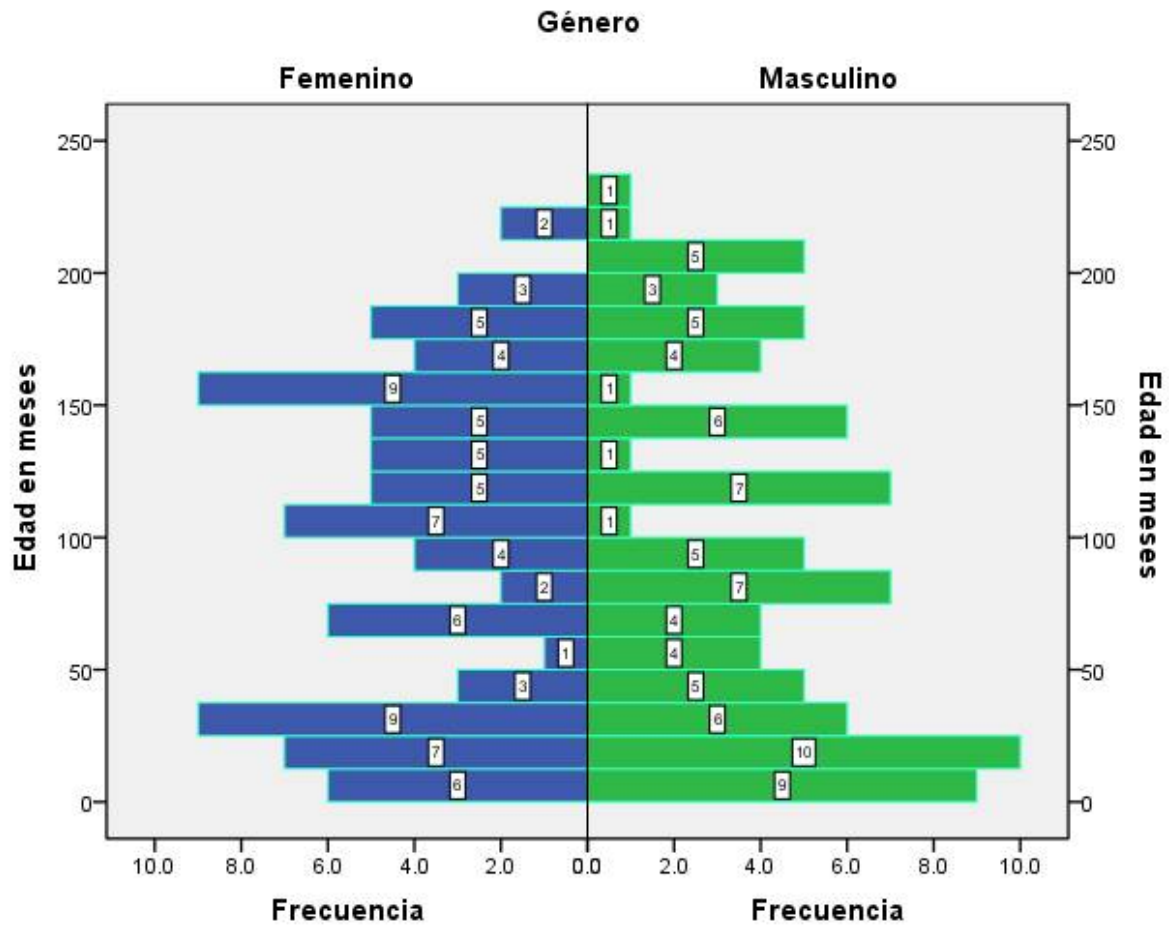


Figura 1. Género y frecuencia por edad en meses. 168 pacientes casos y controles

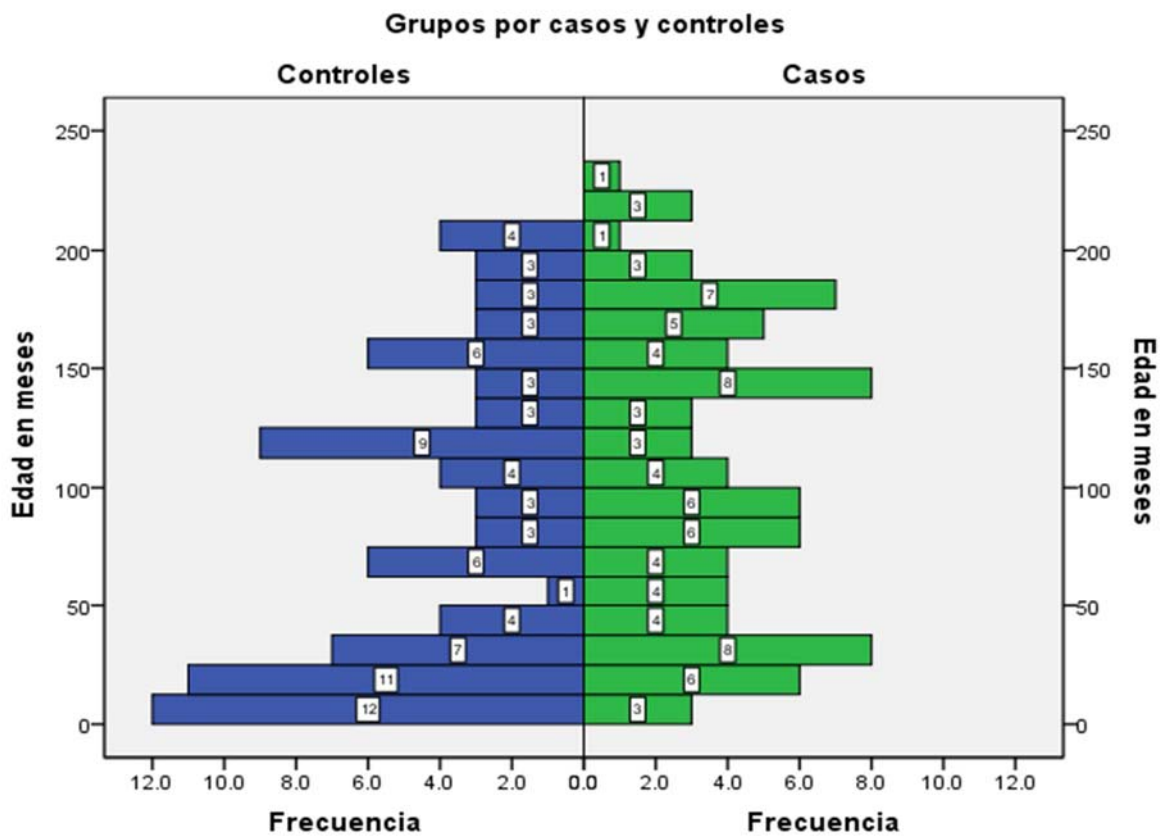


Figura 2. Frecuencia en grupos casos y controles.

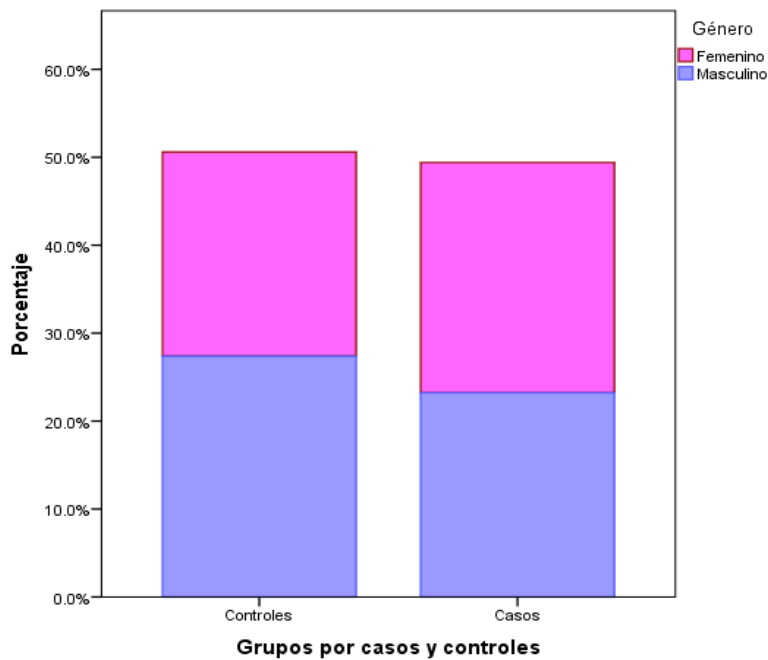


Figura 3. Porcentaje de género masculino y femenino en casos y controles.

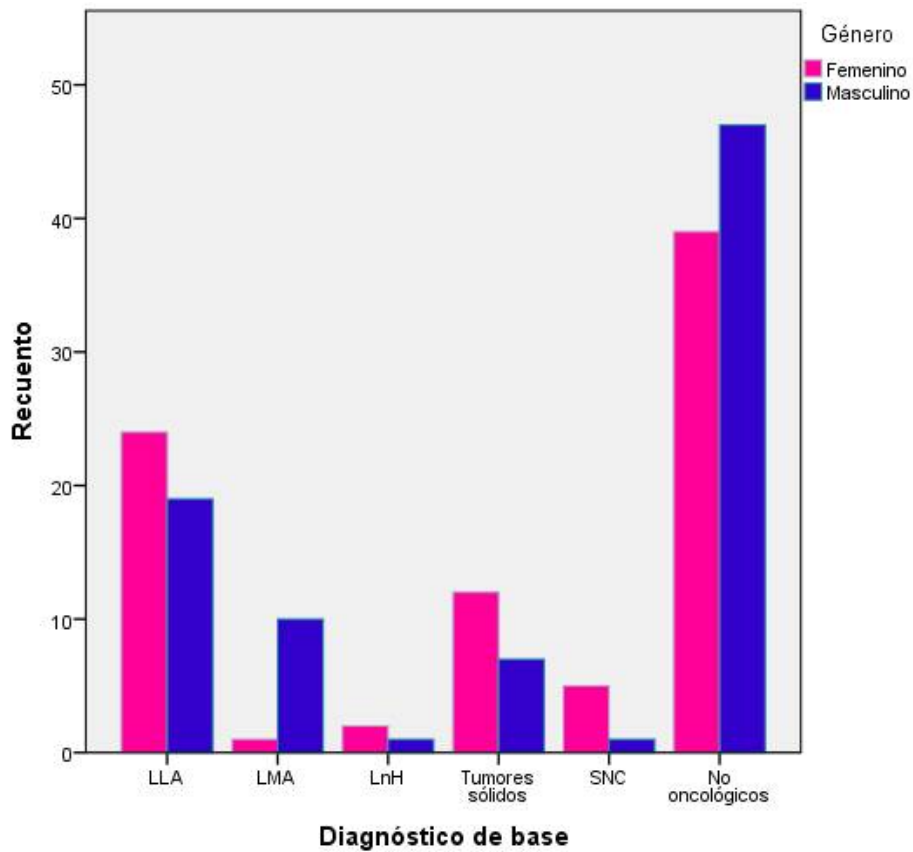


Figura 4. Pacientes oncológicos y no oncológicos divididos por grupos. LLA (Leucemia linfoblástica aguda), LMA (Leucemia mieloblástica aguda), LnH (Linfoma No Hodgkin), Tumores sólidos (sarcomas, retiboblastomas), SNC (Tumores sistema nervioso central).

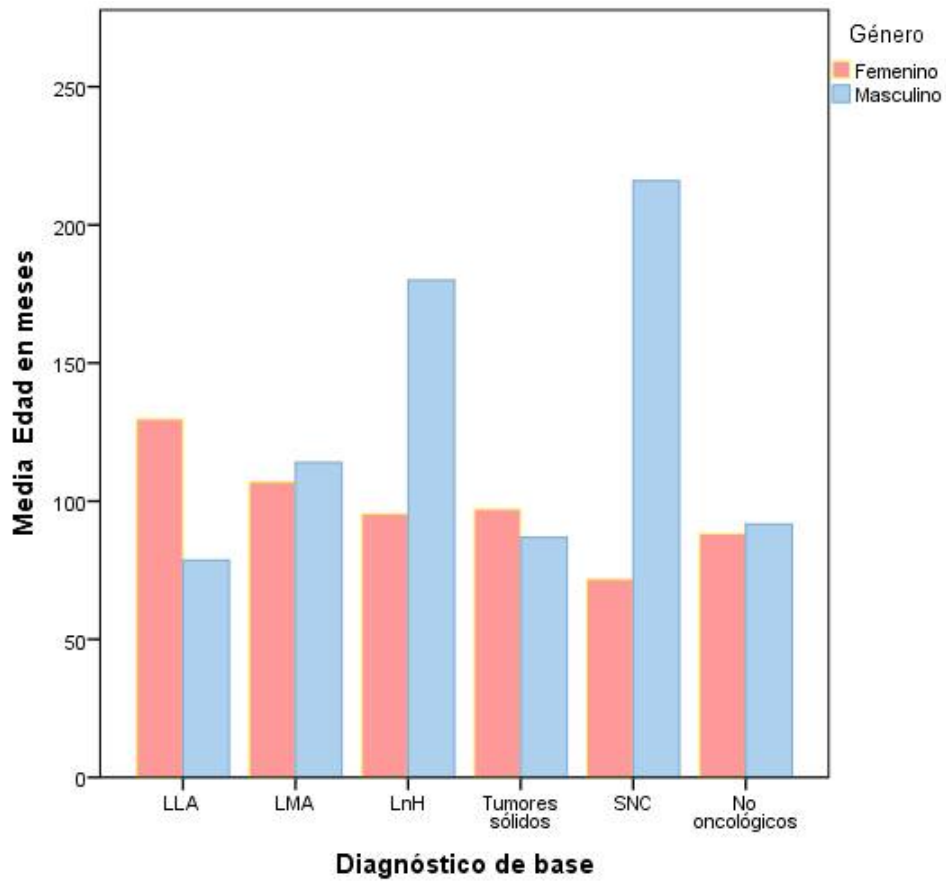


Fig 5. Media para la edad, agrupada por género en diagnósticos oncológicos y no oncológicos.

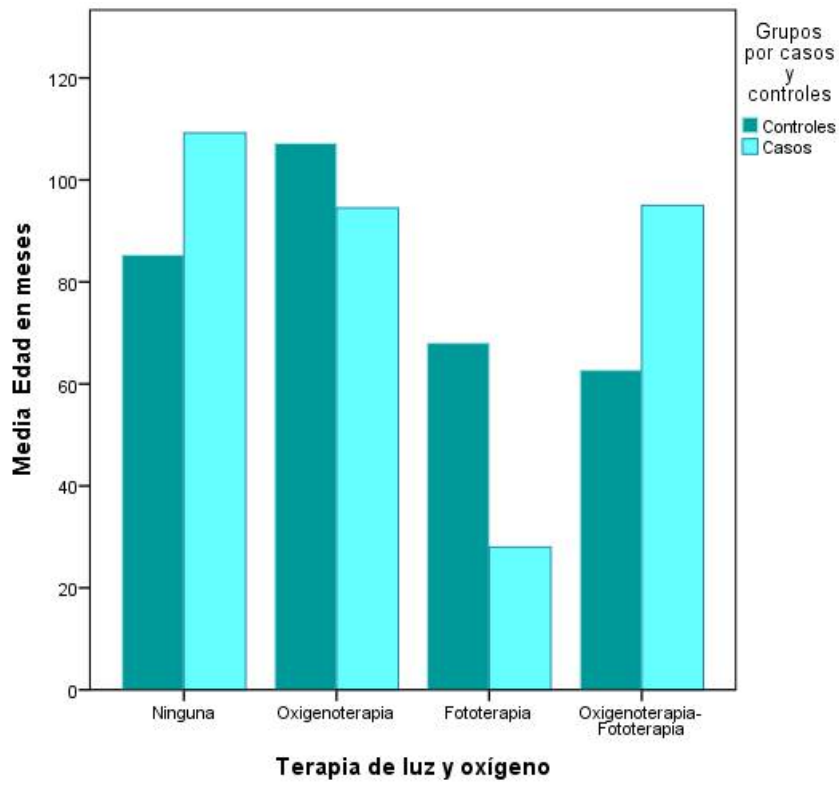


Fig 6. Media por edad en meses de los pacientes que recibieron terapias de luz y oxígeno.

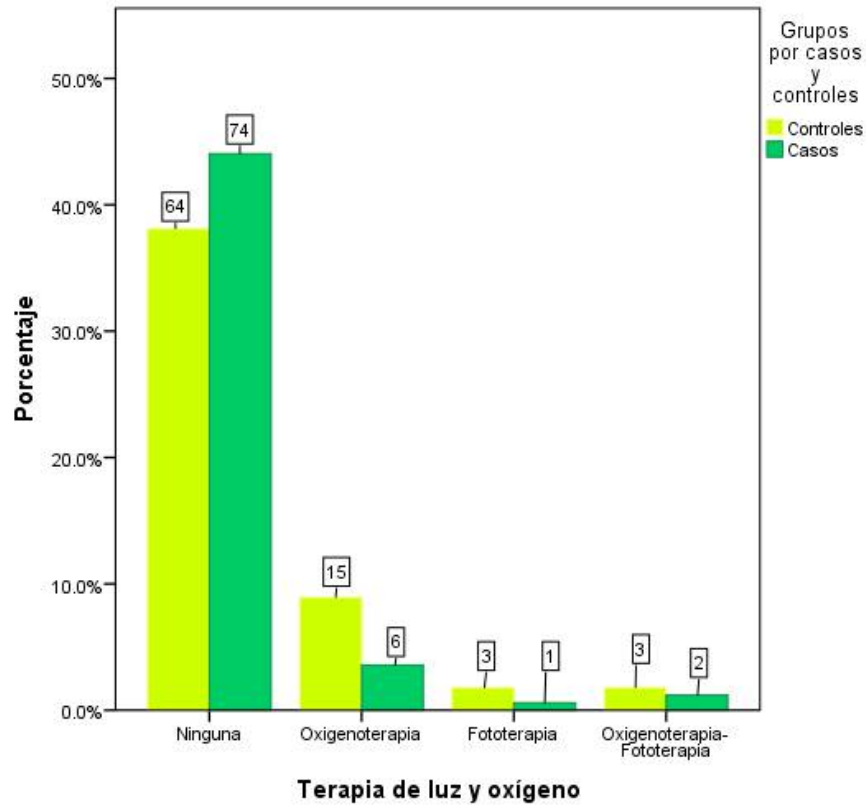


Fig 7. Porcentaje de los pacientes que recibieron terapias de luz y oxígeno.

15. DISCUSIÓN

Es conocido que el incremento en la formación de radicales libres puede producir daño al material genético de los organismos. De igual manera, es bien sabido el daño que puede producir el estrés oxidativo cuando la producción de ERO sobrepasa las defensas antioxidantes del individuo. Recientemente se ha observado que bajo ciertas circunstancias se produce incremento de ERO, como es el caso de hiperoxigenación o por exposición a luz, como en el caso de la fototerapia; lo que puede dañar el material genético, en este caso, el de neonatos que por indicaciones médicas fueron expuestos a oxígeno y/o fototerapia.

Las terapias con oxígeno y luz, han demostrado producir daño al material genético de quien recibe estas. La manera como se ha descrito que este daño se puede producir, es por el incremento en la producción de radicales libres, de corta y larga duración, los cuales tienen la capacidad de dañar el ADN directamente (oxígeno y luz, vía radicales libres) o indirectamente (luz, vía formación de radicales libre de larga duración).

Se ha encontrado en RNP y recién nacidos a término daño secundario a la exposición de fototerapia.^{35,36}

La exposición prolongada a la fototerapia se ha asociado con aumento del estrés oxidativo, la peroxidación de lípidos, y la deficiencia de riboflavina³⁷, posiblemente debido a ERO o radicales reactivos que incluso cuando se producen en una mujer embarazada, estos radicales pueden cruzar la barrera placentaria.^{38,39}

Los antioxidantes constituyen un mecanismo de defensa celular ante las altas concentraciones de ERO.⁴⁰ Existe evidencia de que estas moléculas previenen la tumorigénesis e incrementan la esperanza de vida⁴¹; así como también hay estudios donde se evidencia que la suplementación con antioxidantes durante la quimioterapia disminuye los factores de riesgo y la toxicidad secundario a los tratamientos implementados; además de su factor de protección, previene de agentes que favorecen el desarrollo de cáncer.⁴²

De esta manera ciertas terapias pueden dañar el material genético e inducir el desarrollo de algún tipo de cáncer, terapias que se administran con la intención de mejorar el estado del paciente, pero que como efecto secundario pueden desarrollar más tarde una leucemia secundaria o algún otro tipo de cáncer.

Esto significa que si la terapia previa produjo ciertos cambios en el ADN secundarios a ERO que pudieran manifestarse posteriormente, aunado a estímulos ambientales, la leucemia o el cáncer se podría desarrollar.

Están descritos los efectos secundarios que se producen por la quimioterapia y estos pueden tener mecanismos de acción muy parecidos a los mencionados por daño secundario a terapias de luz (fototerapia) o por oxígeno (oxigenoterapia), sobre el material genético de los individuos expuestos; como efecto secundario puede ser que años más tarde se desarrolle leucemia secundaria a quimioterapia, entre otros padecimientos. En muchos casos se ha propuesto que el mecanismo de desarrollo de la leucemia está asociado con daño al ADN en células de la médula ósea por los medicamentos utilizados en la quimioterapia.⁴³ Está demostrado que este tipo de leucemias se puede desarrollar como resultado de exposición a agentes citotóxicos y/o radioterapia.⁴³⁻⁴⁵

La radiación ionizante es un conocido agente que puede producir leucemia y su principal mecanismo de acción es que produce rompimientos de las cadenas de ADN, que a su vez puede producir deleciones y translocaciones cromosómicas. Estos rompimientos pueden ser de forma directa por efecto de altas dosis de radiación o indirectamente por la formación de radicales libres. Además la radiación ionizante puede inducir cambios de bases en las secuencias de ADN y múltiples daños. Es importante mencionar que en el caso de la radioterapia, la leucemia se manifiesta en los primeros 5 años posteriores a la exposición, picos a los 10 años y disminuye significativamente a los 15 años.⁴⁶ Si bien, en edades más tempranas a mayor tiempo de exposición, mayor riesgo de desarrollar la leucemia.^{47,48} Este punto podría ser considerado como uno de los muchos que deberán ser tomados en cuenta en estudios futuros, ya que es posible que se requiera buscar esta relación de las terapias vs cáncer en pacientes de más edad, ya que en el presente el promedio de edad estuvo alrededor de los 8 años y de lo que se conoce de las

terapias anticáncer, el tiempo en el que es más alta la incidencia de leucemia secundaria es alrededor de los 10 años.

Dado que las terapias neonatales a base de luz y/o de oxígeno muestran mecanismos parecidos para dañar el ADN, en el presente estudio se intentó correlacionar de manera similar a la descrita para quimioterapia, que es la más estudiada respecto a efectos secundarios indeseados, si bien es claro que el daño que produce la quimioterapia antineoplásica es mucho más agresivo y ciertamente, desde un punto de vista de daño al ADN, la quimioterapia está diseñada para matar células agrediendo al mismo.

Los estudios realizados hasta el momento, en los cuales se demostró daño al material genético por fototerapia, se realizaron en RNP y a término (recordando que los RNP son más susceptibles al daño, por la inmadurez que presentan); y no se tiene aún información o estudios que relacionen la fototerapia con cáncer secundario a esta terapia, si bien, para el caso del oxígeno existen algunos artículos al respecto, curiosamente observados en cortos periodos de tiempo, lo que favorece la veracidad de la información. En el presente estudio se realizaron las encuestas en pacientes ya con diagnóstico de cáncer infantil con la finalidad de determinar si estos fueron expuestos en la etapa neonatal a terapias de luz y oxígeno para determinar causa-efecto, esto nos da una gran variabilidad en la captación de la información, ya que dependemos en muchos casos de información que pueda recordar la familia del paciente, pues el evento de nuestro interés sucedió en la mayoría de los casos varios años atrás. Debido a estas variables se deberá contar con un diseño mejorado para la captación de datos, a fin de tener mayor certeza en nuestras conclusiones.

Otro punto a considerar es que la mayoría de los pacientes captados con cáncer infantil en el momento de las exposiciones a las terapias fueron niños a término y solo 3 pacientes de los controles fueron RNP, por lo que podríamos asumir que el que la mayoría hayan sido a término podría ayudar a disminuir los riesgos de ERO, debido a que su sistema inmune y antioxidante es más maduro.

En el presente, se captaron pacientes entre 2 meses y 18 años de edad, pacientes que no nacieron en este hospital y que por lo tanto, los datos obtenidos son de las historias clínicas o de la hoja de resumen al nacimiento, lo cual podría ser un sesgo en el cuestionario. Tampoco sabemos, en los pacientes que recibieron fototerapia, la intensidad en luxes ni la distancia a la cual fueron expuestos; en el caso de la terapia con oxígeno, el saber el dispositivo utilizado o la cantidad de fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) sería de relevancia para poder determinar si existe riesgo de daño tras la exposición.

Otro punto que podría ser importante para tomar en cuenta es el tratar de conocer a qué tipo de fototerapia fueron expuestos, ya que actualmente sabemos que la fototerapia con luz azul puede resultar menos agresiva que la fototerapia convencional^{17,18}, desafortunadamente en el presente no pudimos determinar este punto en todos los pacientes, debido a que los pacientes captados no nacieron en este hospital y la información obtenida es de sus historias clínicas y el resumen de los antecedentes perinatales.

Por otro lado, algo similar sucede con la exposición a oxígeno, ya que no pudimos saber la concentración a la que fue expuesto cada paciente y definitivamente este dato seguramente es importante. Otro dato que no pudimos proporcionarnos fue el de la manera en que se administró el oxígeno (intubación endotraqueal, casco cefálico, puntas etc.), pues también debe ser diferente el resultado dependiendo de esto. De cualquier manera, como se mencionó previamente, este es un primer intento por tratar de relacionar estas terapias, de efectos secundarios conocidos, con la aparición de cáncer pocos años después.

El resultado del presente estudio, definitivamente no muestra relación entre la exposición a las terapias y la aparición de algún tipo de cáncer (como las leucemias), ya que los expuestos a estas terapias fueron de más del doble en el caso del grupo de controles, muy diferente a lo hipotetizado. Más bien, el resultado pareciera indicar que podría existir efecto protector al cáncer cuando los pacientes son expuestos a estas terapias en la etapa neonatal, sin embargo, dado a que como se mencionó antes, existen múltiples estudios en los cuales se ha demostrado el efecto genotóxico de ambas terapias, es difícil considerar que estas pudieran llegar

a ser protectoras para la aparición de cáncer años después de la exposición y más bien, tendríamos que hacer un alto en este estudio para meditar cuidadosamente si la manera de captar los datos no fue la correcta y esta sea la razón de los resultados obtenidos.

De cualquier manera, resulta interesante el estudio realizado y el enfoque dado para tratar de hacer, en un protocolo retrospectivo, una relación de causa-efecto en el tiempo considerando estas terapias, lo cual, como es bien sabido, resulta muy difícil, ya que demostrar la relación causa-efecto entre una enfermedad actual con un evento que sucedió muchos años antes está supeditado a múltiples variables no controladas. Es mucho más sencillo lograr establecer asociaciones cuando se tiene la causa-efecto en un corto período de tiempo, como lo es cuando se prueba por ejemplo un medicamento. Si bien, históricamente está demostrado que esto es factible y vale la pena seguir realizando estudios de este tipo aún y cuando, como se mencionó, pueda llevar mucho más tiempo tener resultados concluyentes.

En los resultados de este trabajo no existe asociación estadística entre el cáncer infantil y las terapias de luz y oxígeno; incluso existieron mayor cantidad de pacientes controles que fueron expuestos a estas terapias. Sin embargo, llama la atención que en los pacientes con cáncer infantil que estuvieron expuestos a fototerapia y oxigenoterapia, su evolución durante su estancia intrahospitalaria ha sido más tórpida, por lo que será importante continuar con estudios perinatales de daño y con estudios en adultos.

16. CONCLUSIÓN

Se ha encontrado relación estrecha con las ERO y la posible aparición de cáncer; la producción de ERO y las ERN en las células y los tejidos, aunado a las alteraciones en el medio ambiente (químicos, radiaciones), promueven la carga oxidativa.

El daño que condicionan las ERO a la célula no solo depende de la concentración intracelular, sino también del equilibrio que existe entre los agentes pro-oxidantes y anti-oxidantes; cuando este equilibrio se pierde condiciona a estrés oxidativo, lo que favorece a alteraciones y daño en varias moléculas intracelulares, incluyendo al ADN, ARN, lípidos y proteínas. Se ha encontrado que altos niveles de ERO contribuyen a la progresión del tumor, su agresividad y la posibilidad de metástasis.

En el presente estudio de casos y controles no logramos encontrar correlación de cáncer infantil secundario a la exposición de terapias de luz y oxígeno en etapas neonatales. Una de las conclusiones que si podemos dar es que, a este tiempo y en este rango de edad, no se observó relación de las terapias estudiadas con la presencia de cáncer, si bien, no podemos descartar que a más años de edad y con el daño acumulado también por la edad, se pudiera observar un resultado diferente, como en el caso de las radioterapias que muestran su mayor aparición a los 10 años posteriores a la exposición y en el presente el promedio de edad apenas alcanzó 8.94 años.

Sin embargo, los datos aún no son suficientes ya que nos hace falta valorar con detalle los tiempos de las terapias administradas, la cantidad de FiO₂ utilizado y el dispositivo de oxígeno utilizado. La mayoría de los pacientes captados son a término, lo cual condiciona a que su sistema inmune se encontraba más maduro, a diferencia de los estudiados que son pretérmino.

Los pacientes con cáncer infantil y antecedente de fototerapia y oxigenoterapia hasta el momento han tenido evolución más tórpida, múltiples hospitalizaciones y

recaídas al tratamiento quimioterapéutico administrado, lo cual nos brinda un panorama para continuar estudiando estas entidades y valorar si es que podemos asociar este daño secundario a ERO.

17. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El estudio metodológico utilizado no es de elección para valorar asociación, por lo que eso condiciona a que sea un estudio con fuerza metodológica débil.

Algunos familiares presentaron el resumen médico, la historia clínica y el manejo establecido en la etapa neonatal, así como el tratamiento y los diagnósticos que se realizaron en cada uno de los hospitales donde fueron tratados, pero otros familiares no lo tenían y las preguntas se realizaron con base en lo que recordaban, por lo que existe un sesgo de memoria.

De los pacientes controles, no todos son previamente sanos y algunos de estos que recibieron terapias de luz y oxígeno en la etapa neonatal desarrollaron otras patologías que pudieran relacionarse también a aparición de ERO.

18. CRONOGRAMA

ACTIVIDADES (MARZO 2014 – JUNIO 2015)	MZO-	MAY-	JUL-	SEP-	NOV-	ENE-	MZO-	MAY-	JUL-
	ABR	JUN	AGO	OCT	DIC	FEB	ABR	JUN	AGO
Actualización bibliográfica	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Captación y selección de pacientes participantes	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Captación de datos de expedientes y llenado de cuestionario		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Elaboración de bases de datos							✓	✓	
Procesamiento y análisis de resultados								✓	
Elaboración de manuscrito para presentación de resultados							✓	✓	
Elaboración de informe final y conclusión de actividades								✓	✓

19. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gershman R. Oxygen poisoning and x-irradiation: a mechanism in common. *Science* 1954;119:623-626
2. Fulbert JC, Cals MJ. Free radicals in clinical biology. Origin, pathogenic effect and defense mechanisms. *Pathol Biol* 1992; 40:66-77.
3. Bannister J. Free radicals in biology and medicine 2007; 10:250-266.
4. Georgakilas AG. Oxidative stress, DNA damage and repair in carcinogenesis: have we established a connection? *Cancer Lett* 2012; 327(1-2):3-4.
5. Gueraud F, Atalay M, Bresgen N, Cipak A, Eckl PM, Huc L, *et al.* Chemistry and biochemistry of lipid peroxidation products. *Free Radical Res* 2010;44:1098-1124
6. Oakley FD, Abbott D, Li Q, Engelhardt JF. Signaling components of redox active endosomes: the redoxosomes. *Antioxid Redox Signal* 2009; 11:1313–1333.
7. Veskoukis AS, Tsatsakis AM, Kouretas D. Dietary oxidative stress and antioxidant defense with an emphasis on plant extract administration. *Cell Stress and Chaperones* 2012; 17:11–21.
8. Storz P. Reactive oxygen species in tumor progression. *Front Biosci* 2005; 10:1881-1896.
9. Lu W, Hu Y, Chen Z, Zhang H, Wang F, *et al.* Novel role of NOX in supporting aerobic glycolysis in cancer cells with mitochondrial dysfunction and as a potential target for cancer therapy. *PloS Biol* 2012;10:e1001326.
10. Matsui A, Ikeda T, Enomoto K, Hosoda K, Nakashima H, Omae K, Watanabe M, Hibi T, Kitajima M. Increased formation of oxidative DNA damage, 8-hydroxy-2-deoxyguanosine, in human breast cancer tissue and its relationship to GSTP1 and COMT genotypes. *Cancer Lett* 2000; 151:87–95.
11. Sosa V, Moliné T, Somoza R, Paciucci R, Kondohc H, Leonart ME. Oxidative stress and cancer: An overview. *Ageing Res Rev* 2013; 12:376–390.
12. Yoshida T, Oka S, Masutani H, Nakamura H, Yodoi J. The role of thioredoxin in the aging process: involvement of oxidative stress. *Antiox Redox Signal* 2003; 5:563–570.
13. Speit G, Dennog C, Radermacher P, Rothfuss A. Genotoxicity of hyperbaric oxygen. *Mutat Res* 2002; 512(2-3):111–119.
14. Korkmaz A, Otero S, Sadir S, Topal T, Uysal B, Ozler M, Ay H, Akin A. Exposure time related oxidative action of hyperbaric oxygen in rat brain. *Neurochem Res* 2008; 33(1):160–166.

15. Weinberger B, Laskin DL, Heck DE, Laskin JD. Oxygen toxicity in premature infants. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002; 181(1):60–67.
16. Cunningham S, McColm JR, Wade J, Sedowofia K, McIntosh N, Fleck B. A novel model of retinopathy of prematurity simulating preterm oxygen variability in the rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(13):4275–4280.
17. Zúñiga-González G, Gómez-Meda BC, Lemus-Varela ML, Zamora-Pérez AL, Armendariz-Borunda J, Barros-Hernández A, Sánchez-Díaz A, Gallegos-Arreola MP. Micronucleated erythrocytes in preterm newborns exposed to phototherapy and/or oxygentherapy. *J Photochem Photobiol B* 2012; 107:79-83.
18. Gómez-Meda BC, Barros-Hernández A, Guzmán-Bárceñas J, Lemus-Varela ML, Zamora-Perez AL, Torres-Mendoza BM, Gallegos-Arreola MP, Armendariz-Borunda J, Zúñiga-González GM. Effects of blue light phototherapy on DNA integrity in preterm newborns. *J Photochem Photobiol B* 2014; 141:283-287.
19. Zúniga-González GM, Gómez-Meda BC, Zamora-Perez AL, Martínez-González MA, Munoz de Haro IA, Pérez-Navarro AE, Armendariz-Borunda J, Gallegos-Arreola MP. Micronucleated erythrocytes in newborns of rat dams exposed to ultraviolet-A light during pregnancy; protection by ascorbic acid supplementation. *Mutat Res* 2015; 782:36–41.
20. Saugstad OD, Ramji S, Vento M. Oxygen for Newborn Resuscitation: How Much Is Enough? *Pediatrics* 2006; 118(2):789–792.
21. Vento M, Asensi M, Sastre J, Lloret A, García-Sala F, Viña J. Oxidative stress in asphyxiated term infants resuscitated with 100% oxygen. *J Pediatr* 2003; 142(3):240–246.
22. Duydu Y, Ustündag A, Aydin A, Eken A, Dünder K, Uzun G. Increased sensitivity to mitomycin C-induced sister chromatid exchange in lymphocytes from patients undergoing hyperbaric oxygen therapy. *Environ Mol Mutagen* 2006; 47(3):185–191.
23. Eken A, Aydin A, Sayal A, Ustündag A, Duydu Y, Dünder K. The effects of hyperbaric oxygen treatment on oxidative stress and SCE frequencies in humans. *Clin Biochem* 2005; 38(12):1133–1137.
24. Rothfuss A, Stahl W, Radermacher P, Speit G. Evaluation of mutagenic effects of hyperbaric oxygen (HBO) *in vitro*. *Environ Mol Mutagen* 1999; 34(4):291–296.
25. Oter S, Korkmaz A, Topal T, Ozcan O, Sadir S, Ozler M, Ogur R, Bilgic H. Correlation between hyperbaric oxygen exposure pressures and oxidative parameters in rat lung, brain and erythrocytes. *Clin Biochem* 2005; 38(8):706–711.

26. Oter S, Topal T, Sadir S, Ozler M, Uysal B, Ay H, Yaren H, Korkmaz A, Akin A. Oxidative stress levels in rats following exposure to oxygen at 3 atm for 0-120 min. *Aviat Space Environ Med* 2007;78(12):1108–1113.
27. Buhimschi IA, Buhimschi CS, Pupkin M, Weiner CP. Beneficial impact of term labor: Non-enzymatic antioxidant reserve in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(1):181–188.
28. Ledo A, Arduini A, Asensi MA, Sastre J, Escrig R, Brugada M, Aguar M, Saenz P, Vento M. Human milk enhances antioxidant defenses against hydroxyl radical aggression in preterm infants. *Am J Clin Nutr* 2009; 89(1):210–215.
29. Mancilla RJ. Choque séptico en neonatos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1992;49(1):776.
30. Baltimore SR. Neonatal nosocomial infections. *Semin Perinatol* 1998; 22:25–32.
31. Aycicek A, Erel O. Total oxidant/antioxidant status in jaundiced newborns before and after phototherapy. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83(4):319–322.
32. Aycicek A, Kocyigit A, Erel O, Senturk H. Phototherapy causes DNA damage in peripheral mononuclear leukocytes in term infants. *J. Pediatr (Rio J)* 2008; 84(2):141–146.
33. Kahveci H, Dogan H, Karaman A, Caner I, Tastekin A, Ikbal M. Phototherapy causes a transient DNA damage in jaundiced newborns. *Drug Chem Toxicol* 2013; 36:88-92.
34. Fulbert JC, Cals MJ. Free radicals in clinical biology. Origin, pathogenic effect and defense mechanisms. *Pathol Biol* 1992; 40:66-77.
35. Bhutani VK. Late preterm births: major cause of prematurity and adverse outcomes of neonatal hyperbilirubinemia. *Indian Pediatr* 2012; 49:704–705.
36. Karadag A, Yesilyurt A, Unal S, Keskin I, Demirin H, Uras N, Dilmen U, Tatli M. A chromosomal- effect study of intensive phototherapy versus conventional phototherapy in newborns with jaundice. *Mutat Res* 2009; 676:17–20.
37. Bhutani VK. Committee of fetus and newborn; American Academy of Pediatrics, Phototherapy to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2011; 128:e1046–1052.
38. Batista-González CM, Corona-Rivera JR, Gómez-Meda BC, Zamora-Perez AL, Ramos-Ibarra ML, Zúniga-González GM. Micronucleated erythrocytes in preterm newborns in relation to maternal pathology. *Rev Biomed* 2006; 17:11–16.
39. Lista G, Castoldi F, Compagnoni G, Maggioni C, Cornélissen G, Halberg F. Neonatal and maternal concentrations of hydroxyl radical and total antioxidant system:

- protective role of placenta against fetal oxidative stress, *Neuro Endocrinol Lett* 2010;31:319–324.
40. Oh JY, Giles N, Landar A, Darley-USmar V. Accumulation of 15- deoxydelta(12,14)-prostaglandin J2 adduct formation with Keap1 over time: effects on potency for intracellular antioxidant defense induction. *Biochem J* 2008; 411:297–306.
 41. Kovacic P, Jacintho JD. Mechanisms of carcinogenesis: focus on oxidative stress and electron transfer. *Current Med Chem* 2001; 8:773–796.
 42. Block KI, Koch AC, Mead MN, Tothy PK, Newman RA, Gyllenhaal C. Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic toxicity: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Int J Cancer* 2008; 123:1227–1239.
 43. Levine EG, Blomifield CD. Leukemias and myelodysplastic syndromes secondary to drug, radiation and environmental exposure. *Semin Oncol* 1992; 19(1):47-84.
 44. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting- Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17(12):3835-3849.
 45. Brunning RD, Matutes E, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (eds). World Health Organization Classification of tumours: Pathology and Genetics of tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2001:88-89.
 46. Stuart CF, Finch SC. Radiation-induced leukemia: Lessons from history. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007; 20(1):109-118.
 47. Smith MT, Linet MS, Morgan GJ. Causative agents in the etiology of the myelodysplastic syndromes and the acute myeloid leukemias. In: Bennett JM (ed). *The Myelodysplastic Syndromes, Pathobiology and Clinical Management*. New York, NY, USA: Marcel Dekker, Inc. 2002:29–63.
 48. Inskip PD. Second cancer following radiotherapy. In: Neugut AI, Meadows AT, Robinson E (eds). *Multiple primary cancers*. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:91-135.

20. ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se apega a los principios éticos expuestos en la Declaración de Helsinki para la Investigación Médica en donde participen sujetos humanos.

- **Condiciones en las cuales se solicita el consentimiento:** A los padres de los pacientes con cáncer infantil les será informado el objetivo del estudio con la intención de tener su autorización para tener los antecedentes del menor en una base de datos.

Riesgo de la investigación: No existe riesgo para el paciente.

Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad en conjunto: Debido a que en el presente estudio se pretende identificar si la incidencia de cáncer infantil está relacionada con la exposición en etapa neonatal de fototerapia y oxigenoterapia; se pretende valorar si las ERO están en relación con la aparición de cáncer infantil.

Confidencialidad: Los responsables del proyecto se comprometen a que la información obtenida del cuestionario, expediente y demás se mantendrá estrictamente confidencial, así como su identidad para evitar el mal uso de la información proporcionada.

21. ANEXOS

Anexo 1

BASE DE DATOS TESIS: Mutagénicos en el Niño con Cáncer: Oxigenoterapia y Fototerapia

ONCOLÓGICOS

Nombre del paciente: _____

Edad: _____ Registro: _____ Sexo: _____ Fecha: _____

Diagnóstico: _____

Tratamiento actual: _____

Fecha del diagnóstico: _____

Antecedentes Heredofamiliares: _____

Toxicomanías padres: Tabaquismo _____ Alcohol: _____ Drogas: _____

Antecedentes perinatales: _____

Terapia	Si	No	FiO2%	Tipo de Luz	Tiempo de uso	Motivo de Uso
Oxigenoterapia						
Fototerapia						
Oxigenoterapia /Fototerapia						

Biometría hemática

Hb	Hto	Leucos	Neutros	Linfos	Eosi	Baso	Mono	Plaq	Blastos

Química sanguínea

Creat	BUN	AU	Na	K	P	Mg	Ca	DHL	FA

Anexo 2

BASE DE DATOS DE TESIS: Mutagénicos en el Niño con Cáncer: Oxigenoterapia y Fototerapia CONTROLES

Nombre del paciente: _____

Edad: _____ Registro: _____ Sexo: _____ Fecha: _____

Diagnóstico: _____

Tratamiento actual: _____

Fecha del diagnóstico: _____

Antecedentes Heredo-familiares: _____

Toxicomanías padres: Tabaquismo _____ Alcohol: _____ Drogas: _____

Antecedentes perinatales: _____

Terapia	Si	No	FiO2%	Tipo de Luz	Tiempo de uso	Motivo de Uso
Oxigenoterapia						
Fototerapia						
Oxigenoterapia /Fototerapia						

Biometría hemática

Hb	Hto	Leucos	Neutros	Linfos	Eosi	Baso	Mono	Plaq	Blastos

Química sanguínea

Creat	BUN	AU	Na	K	P	Mg	Ca	DHL	FA



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

Lo(a) estamos invitando a participar en un estudio de investigación que se llevará a cabo en el Hospital Infantil de México, con la colaboración del Servicio de Urgencias y Hemato-Oncología, así como del Laboratorio de Mutagénesis del Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO), IMSS.

Se pretende, mediante un cuestionario, saber el nombre completo del paciente, registro, el diagnóstico con el que cuenta actualmente, el manejo establecido y los antecedentes heredo-familiares y perinatales. En caso de que usted cuente con un resumen del manejo establecido en la etapa neonatal lo solicitaremos para corroborar si su hijo(a) estuvo expuesto en la etapa neonatal a terapias de luz y oxígeno, saber el motivo de uso, las horas o días y la cantidad de fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) que requirió.

En el presente estudio se pretende encontrar relación entre si las terapias de luz (fototerapia) y oxígeno (oxigenoterapia) utilizadas en la etapa neonatal pudieran correlacionarse con la aparición de cáncer infantil años después. Esto debido a que estas terapias pudieran condicionar a la aparición de especies reactivas de oxígeno que conllevan a cambios fisiológicos y bioquímicos los cuales provocan daño celular, tales como el cáncer.

Este trabajo se trata de un estudio clínico descriptivo y retrospectivo, sin ninguna complicación ni efecto secundario.

Usted no recibirá pago por su participación, ni implica algún gasto para usted. Los beneficios directos para usted pudieran no existir, más sin embargo, los resultados del presente estudio contribuirán al avance en el conocimiento de la cadena causal en pacientes con cáncer infantil.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento, sin modificar de ninguna manera los beneficios que usted tiene como nuestro paciente.

Por favor lea la información que le proporcionamos, y haga las preguntas que desee antes de decidir participar o no.

- Por medio de la presente yo _____ manifiesto que soy mayor de edad y autorizo a la Dra. Angélica Barros Hernández para que realice el cuestionario sobre los antecedentes, diagnóstico actual, manejo de mi hijo(a).

El proyecto de investigación en el que acepto participar se denomina:

RELACIÓN DE CÁNCER INFANTIL CON TERAPIAS DE LUZ Y OXÍGENO COMO MUTAGÉNICOS EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Mi firma en este documento manifiesta mi participación voluntaria en este proyecto de investigación. Tal participación no libera a los investigadores, la institución y agencias participantes de su responsabilidad ética para conmigo.

He sido informado(a) de que sólo en caso de que el resultado del presente proyecto de investigación sea informativo, podré recibir el resultado, por lo que manifiesto mi voluntad de:

Si () No () conocer los resultados del estudio.

La información anterior me fue explicada por la Dra. Angélica Barros Hernández, residente de Urgencias Pediátricas del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”.

Entiendo que mi participación en esta investigación puede terminar en cualquier momento sin que perjudique mi futura atención.

Asimismo, los responsables del proyecto se comprometen a que la información obtenida del cuestionario, expediente y demás, será estrictamente confidencial, así como la identidad del participante, para evitar el mal uso de la información proporcionada.

Lugar _____

Fecha _____

Firma del encargado de obtener el consentimiento informado.

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre y firma del encargado de obtener CI

Firma del participante

Nombre y Firma del Testigo (Parentesco)

Nombre y Firma del Testigo (Parentesco)