

11278 /



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

OCUPACION DE LOS PADRES COMO FACTOR ASOCIADO A LA PRESENCIA DE LEUCEMIA AGUDA EN SUS HIJOS CON SINDROME DE DOWN

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADEMICO DE MAESTRIA EN CIENCIAS SOCIOMEDICAS CON ENFASIS EN EPIDEMIOLOGIA PRESENTA DR. EDUARDO ROBLES PEREZ

TUTOR M.C. JUAN MANUEL MEJIA ARANGURE



MEXICO, D. F.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

2002



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.

Colaboradores

Dr. Arturo Fajardo Gutiérrez.

Dra. María del Carmen Martínez García

Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica.

Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

Dr. Fabio Salamanca Gómez.

Dra. Virginia Palma Padilla

Laboratorio de Genética, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

Ing. Hilario Flores Aguilar

Dra. Clara Gorodezky

Departamento de Inmunogenética, Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológico Secretaría de Salud.

Dr. Manuel Carlos Ortega Alvarez

Coordinación de Salud en el Trabajo, IMSS

Dra. Marcela Mancilla Arenas

Servicio de Salud en el Trabajo, Unidad de Medicina Familiar No. 35, Delegación 2 Sureste del Distrito Federal, IMSS.

Dra. Susana Ramirez Robles

Lic. María de los Angeles Rojas Ramirez

Psic. Pedro González Vivanco

Fundación CTDUCA

Mstra. Silvia García y a la Sociedad Fundadora del Instituto John Langdon Down.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Agradecimientos

Dr. Roberto Bernaldéz Ríos. Servicio de Hematología del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XII, IMSS

Dr. Antonio Ortiz Fernández. Servicio de Hematología del Hospital General del Centro Médico La Raza, IMSS

Dr. Rogelio Paredes Aguilera
Dra. Patricia Pérez Vera
Dra. Lina Romero Guzmán
Instituto Nacional de Pediatría

Dr. Oscar del Angel Guevara. Departamento de Hematología del Hospital Central Militar.

Dra. Akemi Ishikawa. Departamento de Hematología del Hospital de PEMEX Sur.

Dr. Francisco J. Miganjos Huesca. Departamento de Hematología del Hospital PEMEX Norte.

Dr. Armando Martínez Avalos. Departamento de Oncología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez", Secretaría de Salud.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Agradecimientos a instituciones

Para llevar a cabo este proyecto, se contó con el apoyo de las siguientes instituciones:

Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología

- Por concepto de beca para el aspirante al grado, durante el periodo de marzo de 1996 a febrero de 1998 con el número de registro 96101
- Por concepto de financiamiento del proyecto con el número: G30670-14

Instituto Mexicano del Seguro Social

- Por concepto de financiamiento del proyecto con los números: FP-00038-218-415-458-459.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Agradecimientos especiales

A mis padres, por el amor y apoyo que siempre me han otorgado a lo largo de mi vida personal y formación profesional.

A mis hermanos Adrián, Paty, Blanca, Julissa, Elizabeth, por el amor que nos une y por compartir conmigo estos momentos.

Para cada uno de mis cuñados y sobrinos, por la dicha de compartir estos logros con cada uno de ellos

A mis amigos de toda la vida: Manuel Ortega Alvarez y Juan Manuel Mejía Aranguré, por todo el aprecio que me han demostrado y por el amor que Dios ha puesto en sus corazones por mí.

A mis amigos: María Magdalena Flores Romero, Araceli Reyes Tellez y Mario Lomeli García, por todo su apoyo y cariño, así como por las palabras de aliento que ha recibido de ellos.

A cada uno de los integrantes de la Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica.

A mis profesores, por que no cabe duda que siempre encontré la mejor enseñanza de cada uno de ellos

Sobre todo, al Señor Jesucristo, por que no me cabe la menor duda que El siempre ha estado al pendiente de mi vida y tiene aún grandes cosas para mí.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

	Pag
Resumen	6
Antecedentes	7
Planteamiento del problema	10
Justificación	12
Objetivos	12
Hipótesis	13
Pacientes, material y métodos	
Diseño	14
Criterios de Selección	14
Tamaño de muestra	15
Obtención de la muestra	15
Variables	16
Definición de las variables	16
Estandarización y validación de instrumentos	22
Descripción general del trabajo	22
Plan de análisis	22
Recursos financieros	24
Resultados	25
Discusión	29
Bibliografía	35
Tablas	39
Anexos	52

RESUMEN

Introducción. Varios factores se han asociados al desarrollo de la leucemia infantil. Los estudios relacionados a la ocupación de los padres y sus exposiciones laborales han mostrado resultados contradictorios, siendo más consistente la exposición a hidrocarburos y plaguicidas. Se postula que una susceptibilidad conocida como el Síndrome de Down, agregada a la exposición a cancerígenos motivada por el contacto que tiene los padres en sus centros de trabajo, puede inducir a la presencia de asociaciones elevadas y consistentes.

Objetivo. Determinar la asociación entre la exposición ocupacional de los padres a agentes cancerígenos y el desarrollo de leucemia en sus hijos con síndrome de Down

Pacientes, material y métodos. Estudio de casos y controles de fuente prolectiva. Casos: Niños con Síndrome de Down y leucemia aguda. Controles: Niños con Síndrome de Down sin antecedentes de leucemia aguda. Variables independientes: Ocupación, Actividad económica, Exposición ocupacional a agentes físicos, químicos y biológicos, Nivel de exposición laboral a cancerígenos. Descripción del estudio. Se aplicó a los padres un cuestionario validado sobre datos generales, exposiciones en el hogar, hábitos y características de la ocupación y sus puestos de trabajo. Para determinar la exposición a los agentes mencionados, se emplearon matrices de exposición laboral a posteriori. A través de la información proporcionada por los padres, se determinó los niveles de exposición laboral a cancerígenos medido a través de un índice validado por los investigadores. Plan de análisis: Medidas de frecuencia y asociación con un nivel de confianza del 95%, comparación de medias y proporciones para variables cuantitativas. Análisis de regresión logística para control de las variables potencialmente confusoras.

Resultados. Se obtuvo un tamaño de muestra de 30 casos y 63 controles, encontrándose un poder del 32%. Al realizar el análisis bivariado entre la ocupación actividad económica y las diversas exposiciones señaladas en los tres periodos de estudio (antes del embarazo, durante el embarazo y tres años previos al diagnóstico de leucemia), se encontraron algunas razones de momios elevadas, sin embargo, no presentaron significancia estadística. Al medir los niveles de exposición con el índice propuesto, se encontraron riesgos significativos en el caso de la exposición laboral del padre en los tres periodos, no así para la madre. El realizar el análisis multivariado incluyendo en el modelo las variables potencialmente confusoras, se presentaron las mismas asociaciones.

Conclusiones. El elevado número de ocupaciones y exposiciones laborales, trae como consecuencia la presencia de medidas de asociación imprecisas. Al utilizar una población susceptible y una medición de la exposición que englobe la exposición en una escala ordinal, permitió encontrar riesgos elevados en la asociación entre los niveles de exposición a cancerígenos en el padre, con la presencia de leucemia en su hijo con Síndrome de Down.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANTECEDENTES

Las leucemias agudas son el tipo de cáncer más frecuente en la infancia (1). Recientemente se han reportado datos que apoyan que este tipo de neoplasias han venido en aumento en la Ciudad de México (2) y en diferentes partes del mundo (3). En 1982 se reportó una tasa de incidencia de 7.75 por millón y para 1991 se alcanzó una tasa de 22.19 por millón, en niños menores de 15 años residentes del Distrito Federal; en datos del Seguro Social para el período de 1996 se ha reportado una tasa de 74 por millón (Fajardo-Gutiérrez, comunicación personal). No obstante el aparente incremento en la incidencia de las leucemias en la población infantil de la Ciudad de México, poco se ha estudiado para identificar los factores asociados al incremento de dicho padecimiento en nuestra población.

En niños residentes de la Ciudad de México se han podido identificar 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 peso mayor de 3,500 gr 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 de alta tensión RM 2.63 (1.26-5.36) (4-6). Estos factores son similares a los reportados en la literatura (7). Además de estos factores en la literatura internacional se ha encontrado asociación entre la leucemia con el nivel socioeconómico alto (7,8), con la edad materna avanzada (por lo general mayor de 35 años) (9), el orden al nacimiento, teniendo mayor riesgo los primogénitos, sin que hasta la fecha se pueda explicar tal fenómeno (9). Uno de los factores que ha sido más consistente es la exposición in útero a radiaciones (10-12), encontrándose riesgos entre 1.5 y 2 veces mayor que la población no expuesta, además que se ha encontrado un gradiente dosis respuesta; entre más número de radiografías in útero aumenta el riesgo de sufrir leucemia en la infancia. La exposición postnatal a radiaciones es un factor que se encuentra en controversia. La radiación diagnóstica no se ha asociado al desarrollo de leucemia, pero si la exposición a radiaciones terapéuticas (7).

De los factores que recientemente se han propuesto como asociados al desarrollo de la leucemia se encuentran la exposición a campos electromagnéticos (CEM) (5,13,14). No obstante los resultados no han sido consistentes y han generado una serie de controversias y críticas (15-17).

Otro factor que ha causado gran interés es la asociación de leucemia con el uso de vitamina K intramuscular (18). También en este caso los resultados han sido contradictorios y se considera que han existido sesgos que han provocado una asociación espúrea entre estos dos eventos (18);

También se han estudiado otros factores que tienen que ver con los hábitos y el estilo de vida (19), donde se encontró que el vivir en barrios de alto nivel socioeconómico tenía el mayor riesgo para desarrollar leucemia en niños, los autores señalan que esto apoya la posibilidad de una etiología infecciosa. No

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

obstante no se habla más de las exposiciones que en este nivel económico se pueda tener. Con relación a los hábitos se han estudiado el uso del tabaco y del alcohol por parte de los padres (20,21), sin poderse encontrar hasta la fecha datos concluyentes. En la leucemia mieloblástica aguda del adulto, el tabaco se considera un importante factor de riesgo (22,23); en el caso de los niños, diferentes estudios no ha encontrado dicha asociación (24-26). De igual manera, numerosos estudios han mostrado en adultos que el consumo de alcohol esta altamente asociado a ciertos tipos de cáncer, sin embargo, no se ha encontrado evidencia suficiente en los hijos de padres que lo consumen. (27)

Otros factores del huésped pueden tener una mayor relevancia, entre ellos la predisposición genética puede ser la más importante. Esta predisposición puede incluir las anomalías cromosómicas como un defecto en un sólo gene. De las anomalías cromosómicas constitucionales la que se relaciona con mayor frecuencia con las leucemias agudas es el síndrome de Down (7). De todos los casos con leucemias agudas, entre el 1.7 y el 4.2% padecen síndrome de Down (28). Los pacientes con síndrome de Down tienen un riesgo que varía entre 10 a 50.8 veces mayor que la población general de desarrollar una leucemia aguda (28-30) La razón por la que el síndrome de Down predispone a la leucemia no se ha podido esclarecer (28). La relación entre leucemia aguda linfocítica y leucemia mielóide aguda en estos individuos se reporta similar que la población general (31). El riesgo de ciertos subtipos no comunes de leucemia es altamente incrementado, con un riesgo relativo para síndrome mielodisplásico de 175 (32), y para leucemia aguda megacariocítica de 600 (33). La leucemia en pacientes con síndrome de Down ocurre más comúnmente entre los primeros años de vida. Se ha asumido que el incremento en el riesgo de leucemia se extiende hasta la vida adulta, pero lo anterior esta basado en pocas observaciones (31)

Las investigaciones en biología molecular han tratado de explicar el incrementado riesgo de leucemia en los individuos con síndrome de Down, enfocándose en una copia "extra" del cromosoma 21. La trisomía 21 también parece ser uno de las anomalías más frecuentes en la leucemia infantil, sugiriendo que los genes en el cromosoma 21 podrían jugar un papel importante en la génesis de la leucemia. Sin embargo, es importante mencionar que la gran mayoría de los niños con síndrome de Down nunca desarrollan leucemia, por lo que es probable que existan otros factores además de la copia extra del cromosoma 21 (34).

Algo que aún no ha sido estudiado es la interacción entre las alteraciones cromosómicas presentes en el niño con síndrome de Down y su ambiente. Por lo que se ha sugerido que el síndrome de Down, conforme a la hipótesis de Knudson de la doble mutación en desarrollo de cáncer, en la cual la primera mutación (trisomía 21), predispone al niño a una segunda mutación que resultará en la leucemia.

Por lo que respecta a las exposiciones ambientales, la ocupación de los padres

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

es otro factor que tiene gran relevancia, ya que se puede considerar una de la mayores fuentes de exposición del niño.

La célula pluripotencial hematopoyética puede ser más sensible al daño ambiental en los niños que en los adultos (35); por lo que se sugiere que el feto y los niños jóvenes pueden ser particularmente susceptibles a algunos agentes, incluso aún a niveles bajos de exposición laboral de algún químico derivado.

Desde 1974, Fabia y Thuy realizaron los primeros estudios para examinar la asociación entre la ocupación del padre y el riesgo de cáncer en la infancia, proponiendo una asociación con las ocupaciones del padre relacionadas a los hidrocarburos al momento del nacimiento y cáncer en los descendientes (36). Sin embargo, Kwa, en 1980, al realizar un estudio similar, no encontró tal asociación (37). Ambos estudios fueron realizados a través de la comparación de los registros de mortalidad así como de la ocupación del padre registrada en las actas de nacimiento del niño. De igual manera, Gold en 1982, al analizar la exposición ocupacional del padre en el período prenatal y postnatal de su descendiente asociándolo a leucemia y tumor de sistema nervioso central del niño, no encontraron una relación significativa (38).

Sin embargo, estos resultados no han sido consistentes. Steensel-Moll y cols., encontraron un riesgo relativo de 2.5 (IC : 0.7-9.4) para las madres con ocupaciones relacionadas a hidrocarburos durante el embarazo asociado a leucemia linfocítica aguda (39). Asimismo Lowengart encontró asociaciones significativas con la presencia de leucemia infantil y la exposición ocupacional del padre (posterior al nacimiento del niño) a disolventes clorinados (OR: 3.5, $p=0.01$), pinturas (OR: 2.0, $p=0.02$), pigmentos (OR: 4.5, $p=0.03$), metil etil cetona (OR: 3.0, $p=0.05$) y aceites de corte (OR: 1.7, $p=0.05$), así como en padres empleados en la industria manufacturera de equipo de transporte (sobre todo de aviación) (OR: 2.5, $p=0.03$) o maquinaria (OR: 3.0, $p=0.02$) (40).

Existen muchas controversias con respecto al riesgo que presentan los hijos de padres trabajadores de la industria nuclear para la presencia de leucemia y linfoma no Hodgkin, ya que algunos de estos han mostrado que la incidencia de cáncer y leucemia entre los niños de padres que laboran en esta actividad económica es similar a aquellos de la población (27).

Al evaluar la ocupación del padre por medio de una matriz de exposición laboral y asociándola con la presencia de leucemia linfoblástica en el niño, Feingold encontró que sólo se presentaron razones de momios elevadas pero no significativas en padres expuestos a anilina (OR: 2.1, IC: 0.4, 10.0) y antraceno (OR: 2.1, IC: 0.5, 8.5). De igual manera, no encontró asociación en aquellas ocupaciones relacionadas a hidrocarburos (41). Por su parte, McKinney al estudiar la ocupación de los padres por tipo de actividad y exposiciones laborales, encontró una asociación con leucemia infantil y ocupación de la madre en la industria de los alimentos en la etapa preconcepcional, así como la exposición laboral del padre a polvos de madera, radiación y benceno en esta

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

misma etapa, no siendo evidente estas asociaciones en la etapa postnatal. (42).

Con respecto a las ocupaciones relacionadas a la actividad agropecuaria, Kristensen encontró una asociación con la exposición a plaguicidas y tumor de Wilms, linfoma no Hodgkin y neuroblastoma, no así para cualquier tipo de leucemia. (43).

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 daño adquirido del cromosoma paterno (línea germinal y/o mutaciones somáticas) por la exposición previa, los cuales son transmitidos a la progenie. Otra hipótesis es que existe una exposición directa de los niños a materiales usados en el lugar de trabajo de los padres, 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, resulta en transferencia placentaria de estas sustancias con la resultante exposición del feto (44). Las limitantes más importantes en los estudios que miden las exposiciones de la ocupación de los padres han sido errores de mala clasificación de la exposición, ya que las técnicas para recolectar la información no han sido las más apropiadas (44), ya que no siempre el padre brinda la información y la tiene que brindar la madre lo que genera sesgos en la recolección de la información (45), además de que tampoco el trabajador en ocasiones conoce todas las sustancias a las que se encuentra expuesto (46). 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 (44-47), 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 (48).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo a lo antes señalado, existe una gran controversia respecto a los factores asociados en el desarrollo de leucemia infantil. Dado que el niño (principalmente de 2 a 4 años presenta mayor riesgo de leucemia, sobre todo linfoblástica aguda) no tiene muchas fuentes de contaminación ambiental externas a su hogar (como sucede en el adulto), la ocupación de los padres podrían ser una fuente principal de exposición ambiental en esos niños.

Siguiendo el mismo modelo propuesto por Knudson de la doble mutación, la primera mutación sería el síndrome de Down, teniendo la necesidad de que existiera una segunda mutación, la cual podría ser provocada por una fuente de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

exposición ambiental como lo es la ocupación del padre

Por lo que en el siguiente estudio se plantea la siguiente pregunta:

¿Cuál es la asociación entre la exposición ocupacional de los padres a cancerígenos y el desarrollo de leucemia aguda en sus hijos con síndrome de Down?

JUSTIFICACION

La mayoría de las investigaciones que han estudiado la asociación entre ocupación de los padres y leucemia en sus hijos no presentan resultados consistentes. Esto, puede deberse a varios factores, tanto aquellos involucrados en la medición de la exposición, así como los que conciernen a la población de estudio.

Por una parte, la diversa metodología para analizar la exposición laboral trae como consecuencia errores de clasificación no diferencial, los cuales son provocados por la utilización de técnicas demasiado inespecíficas para medir la exposición, tales como el nombramiento del puesto. Por otra parte, en muchos de ellos no se toma en cuenta la duración de la exposición ni las condiciones del ambiente laboral. Para tal efecto, a través de este trabajo se propone una técnica diferente para medir la exposición a través de la formulación de un índice, el cual tiene como ventaja tomar en cuenta las condiciones del puesto específico de trabajo, así como las exposiciones laborales a cancerígenos.

Por otra parte, se propone que la base para relacionar el síndrome de Down con la ocupación de los padres, es que una determinada alteración cromosómica que predispone a una enfermedad más una exposición, tienen juntos un efecto multiplicativo sobre el riesgo de la aparición de la enfermedad. El hecho de buscar la relación entre individuos susceptibles y una exposición ambiental podría proporcionar ventajas sobre otros estudios que buscan el efecto de la exposición sobre niños no susceptibles, obteniendo riesgos bajos.

OBJETIVOS GENERALES

Determinar la asociación entre la exposición ocupacional de los padres a agentes cancerígenos y el desarrollo de leucemia en sus hijos con síndrome de Down.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Identificar la ocupación, actividad económica y exposición ocupacional a hidrocarburos, metales, plaguicidas, radiaciones ionizantes, polvos de maderas y agentes biológicos en los padres de niños con síndrome de Down con y sin leucemia aguda
2. Medir el nivel de exposición ocupacional a cancerígenos en los padres de niños con síndrome de Down con y sin leucemia aguda
3. Medir la asociación entre la ocupación, la actividad económica, la exposición ocupacional a hidrocarburos, metales, plaguicidas, radiaciones ionizantes, polvos de madera y agentes biológicos en los padres y la presencia de leucemia aguda en sus hijos con síndrome de Down.
4. Medir la asociación entre el nivel de exposición ocupacional de los padres a agentes cancerígenos y la presencia de leucemia aguda en sus hijos con síndrome de Down.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HIPOTESIS

El desarrollo de leucemia infantil no puede explicarse solamente por la presencia de factores genéticos, por lo que se propone que es el resultado de la interacción entre genes de susceptibilidad y la exposición a agentes ambientales particulares en un estado de desarrollo.

La exposición ocupacional de los padres puede ser una de las fuentes más importantes en sus hijos, la cual, si se añade a una predisposición genética como es el síndrome de Down, se espera que un niño con tal característica al tener una exposición ambiental (como lo es la exposición ocupacional de los padres a cancerígenos) tenga más riesgo de desarrollar la leucemia que un niño con el mismo síndrome que no haya estado expuesto.

Aunado a lo anterior, los riesgos que se encuentren serán más precisos al utilizar un índice que identifique y englobe a través del interrogatorio directo a los padres, las condiciones del ambiente de trabajo y las características de la exposición a agentes cancerígenos en una variable ordinal. Por lo tanto, con base en este índice, los niños con síndrome de Down que desarrollan leucemia aguda presentan altos niveles de exposición ocupacional de los padres a cancerígenos.

PACIENTES, MATERIAL Y METODOS

DISEÑO: Casos y controles prolectivo.

Caso. Paciente con síndrome de Down y leucemia aguda que cumpla los criterios de selección

Controles. Se tomaron niños con síndrome de Down sin leucemia que cumplan los criterios de selección

CRITERIOS DE SELECCION

CRITERIOS DE INCLUSION DE LOS CASOS.

1. Que cumplieran con los criterios clínicos de síndrome de Down (ver definición de variables).
2. Que tuvieran el diagnóstico de leucemia aguda a través de un estudio por aspirado de médula ósea.
3. Niños de cualquier sexo y de menores de 18 años que hayan sido diagnosticados de 1993 a 1998.
4. Ser residentes de la misma localidad donde estuviese ubicado el hospital donde se hizo el diagnóstico

CRITERIOS DE INCLUSION PARA LOS CONTROLES

1. Cumplir con los criterios clínicos de síndrome de Down
2. Niños que no tengan el antecedente diagnóstico de leucemia aguda o algún otro tipo de neoplasia

CRITERIOS DE EXCLUSION PARA CASOS Y CONTROLES

1. Padres que se negaran a participar en el estudio.

POBLACION

Los casos se obtuvieron de diferentes instituciones del Sistema de Salud:

Del Instituto Mexicano del Seguro Social:

- Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Hospital General del Centro Médico La Raza.
- Centro Médico de Occidente

De la Secretaría de Salud:

- Instituto Nacional de Pediatría
- Hospital Infantil de México

Del Hospital de Petróleos Mexicanos Sur y Norte

Del Hospital Militar del Distrito Federal Sur y Norte

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Los controles se obtuvieron de agrupaciones de educación especial para niños con síndrome de Down

- Fundación John Langdon Down
- Fundación CTDUCA.

TAMAÑO DE MUESTRA

Nivel de confianza = 95%

Poder = 80%

Razón de momios = 2.5

Exposición entre los controles = 15% (en base a un estudio previo donde la ocupación de interés menos frecuente tuvo esta frecuencia) (6).

Una razón de controles por caso de 3:1.

Utilizando el paquete estadístico Epi-Info v. 6.0, el cual utiliza la siguiente fórmula, se calculó un tamaño de muestra de 60 casos y 180 controles:

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

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

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

- Donde:
- N = tamaño de la muestra
 - P = Proporción de exposición en casos (1) o controles (2)
 - r = Razón caso/control
 - α = Nivel de confianza
 - β = Poder
 - c = Valor Z

OBTENCION DE LA MUESTRA

Para los casos, se tomaron los niños que habían sido diagnosticados con leucemia aguda durante 1993 a 1998. Debido a que el número total de niños con síndrome de Down y leucemia captados en las unidades médicas mencionadas era insuficiente, se tomaron el total de los niños que cumplieran los criterios de selección para caso. En el caso de los controles, se realizó un muestro aleatorio simple en los niños de la Fundación John Langdon Down.

VARIABLES

- Dependiente:** - Leucemia aguda.
- Independiente:**
- Ocupación del padre
 - Actividad económica del padre
 - Exposición ocupacional a hidrocarburos, plaguicidas, metales, radiaciones ionizantes y agentes biológicos
 - Nivel de exposición ocupacional de los padres a cancerígenos
- De control:**
- Peso al nacimiento del niño índice
 - Edad de la madre al nacimiento del niño índice
 - Nivel socioeconómico
 - Antecedentes familiares de cáncer
 - Tabaquismo de los padres
 - Alcoholismo de los padres
 - Radiación de la madre durante el embarazo
 - Uso medicamentos oncogénicos por la madre durante el embarazo del niño índice
 - Exposición del niño en el hogar a fertilizantes e insecticidas y otros derivados de hidrocarburos

DEFINICION DE VARIABLES

Leucemia aguda

Conceptual: Se considera como un grupo heterogéneo de padecimientos que se caracteriza por la proliferación desordenada de una clona de células hematopoyéticas. De acuerdo a la Sociedad Franco-Americana-Británica (FAB), la clasificación morfológica de las leucemias es la siguiente (7)

Leucemias linfoblásticas agudas (LLA)

- LA-L1: Linfoblástica "típica"
- LA-L2: Linfoblástica "atípica"
- LA-L3: Parecida al linfoma de Burkitt

Leucemias mieloblásticas agudas (LMA)

- LA-M0: Mieloblástica diferenciada mínimamente
- LA-M1: Mieloblástica inmadura
- LA-M2: Mieloblástica madura
- LA-M3: Promielocítica hipergranular
- LA-M4: Mielomonoblástica
- LA-M5: Monoblástica pura
- LA-M6: Entroleucemia
- LA-M7: Megacarioblástica

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Operacional. Se consideró a aquel niño que tuviera antecedente de hospitalización en las unidades de referencia y que tuvieran el diagnóstico de

leucemia aguda confirmado por aspirado de médula ósea.

Escala de medición: Cualitativa, nominal, dicotómica

Indicadores de medición: 1.- Con leucemia, 2- Sin leucemia

Ocupación.

Conceptual: Actividad remunerada de un individuo que le permite conseguir los satisfactores materiales y ubicación en una sociedad (49). Conjunto de actividades tipificadas en el profesiograma del contrato de trabajo, que son efectuadas por un trabajador de una categoría determinada y que implican un tiempo y un espacio específicos (50).

Operacional. A través del interrogatorio directo, se preguntó a los padres la ocupación que desempeñaron cinco años previos al embarazo de la madre del niño índice, durante el embarazo y posterior al embarazo hasta el diagnóstico. Se determinó las ocupaciones por cada uno de los años involucrados de acuerdo a la Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones (CIUO-88) de la Organización Internacional del Trabajo. Debido a la gran variedad de ocupaciones, estas se englobaron en los grandes grupos que refiere esta clasificación (51)

Escala de Medición: cualitativa nominal politómica

Indicador de medición

1. Miembros del poder ejecutivo y de los cuerpos legislativos y personal directivo de la administración pública y de empresas
2. Profesionales científicos e intelectuales
3. Técnicos y profesionales de nivel medio
4. Empleados de oficina
5. Trabajadores de los servicios y vendedores de comercios y mercados
6. Agricultores y trabajadores calificados agropecuarios y pesqueros
7. Oficiales, operarios y artesanos de artes mecánicas y de otros oficios
8. Operadores de instalaciones y máquinas y montadores
9. Trabajadores no calificados
10. Fuerzas armadas

Actividad económica.

Conceptual: Es la actividad que realiza la empresa en lo que concierne a la producción y al consumo (49)

Operacional. A través de interrogatorio directo a los padres, se determinó el tipo de bienes de consumo o de servicios que la empresa producía o proporcionaba. Posteriormente se caracterizaron de acuerdo a la Clasificación Industrial Internacional Uniforme de todas las Actividades Económicas (Tercera Revisión) de la Organización Internacional del Trabajo

Escala de medición: Cualitativa nominal politémica.

Indicador de medición. Cada una de las actividades fueron ubicadas de acuerdo a la clasificación antes referida, la cual cuenta con 61 categorías (52).

Exposición ocupacional a hidrocarburos, plaguicidas, metales, radiaciones ionizantes, polvos de madera y agentes biológicos:

Conceptual y operacional: Se consideró a la exposición presente en el puesto específico de trabajo. Esta se determinó basándose en la elaboración de matrices de exposición. Una matriz de exposición es un método que de acuerdo a los títulos de la ocupación y las actividades económicas, pueden inferirse las exposiciones potenciales. Consiste de una típica tabla de conversión con la clasificación del trabajo en uno de los ejes, una lista de exposiciones potenciales en el otro eje y una indicación en las celdas de la matriz sobre la posibilidad de que una exposición pueda presentarse en ese trabajo en particular. La clasificación de las exposiciones para cada trabajo se construye en lo que generalmente se conoce acerca de las exposiciones asociadas con determinadas tareas e industrias en específico (53).

Escala de medición: Cualitativa nominal politémica

Indicador de medición: Exposición a 1) hidrocarburos, 2) plaguicidas, 3) metales, 4) polvos de madera, 5) agentes biológicos y 6) radiaciones ionizantes.

Nivel de exposición ocupacional de los padres a cancerígenos

Conceptual: Se denomina al contacto ya sea por vía mucocutánea, respiratoria o digestiva de un agente dentro del medio ambiente laboral ya sea químico o físico con propiedades cancerígenas para el ser humano. Dicha exposición puede ser derivada tanto de las materias primas, herramientas, instrumentos de trabajo, así como de los procesos de trabajo tanto del puesto específico como de los procesos del medio ambiente laboral en general.

Operacional: Se determinó con base a un índice validado cuya fuente de información para su construcción es un cuestionario que identifica las características del centro de trabajo de los padres, esto con el fin de identificar el nivel de exposición a sustancias cancerígenas en el periodo de los tres años previos al nacimiento del niño, durante el embarazo de la madre y los tres años previos al diagnóstico de leucemia en el niño (para casos) o la edad actual del estudio (controles) (ver Anexo). Este índice contempla los siguientes indicadores:

- a) Tipo de rama industrial
- b) Tipo de puesto específico
- c) Contacto o manejo de agentes cancerígenos
- e) Frecuencia de la exposición
- f) Uso de equipo de protección general
- g) Intensidad de la exposición

Escala de medición: cualitativa nominal dicotómica.

Indicador de medición: 1) Exposición baja (incluyendo a los no expuestos)
2) Exposición alta

Peso al nacimiento del niño índice.

Conceptual y operacional.- Unidad de carga medida en gramos. Se consideró el peso al momento del nacimiento del niño índice referido a través de la entrevista por la madre.

Escala de medición: Cuantitativa continua

Indicador de medición: peso en gramos.

Edad de la madre y el padre al nacimiento del niño índice.

Conceptual y operacional- Se consideró de acuerdo al número de años cumplidos tanto del padre como de la madre desde su nacimiento hasta el momento del nacimiento del niño índice referidos en la entrevista.

Escala de medición: Cuantitativa discontinua.

Indicador de medición: edad en años

Nivel socioeconómico:

Conceptual: Se asume como la jerarquización con base en un sistema de valores teóricamente común a toda la sociedad, en donde la jerarquía de cada posición social está dada con relación al valor de la función que desempeña el individuo dentro del sistema social y al entrenamiento/capacitación que tiene para desempeñarla (54)

Operacional En forma inicial, estaba contemplado formar un índice que involucrara los siguientes indicadores, de acuerdo a lo propuesto por Bronfman y cols (55)

- a) material del piso de la vivienda
- b) disponibilidad de agua potable
- c) forma de eliminación de excretas
- d) número de personas en la vivienda
- e) número de cuartos en la vivienda.
- f) escolaridad del jefe de familia

Sin embargo, al realizar un análisis independiente bivariado, se escogieron aquellos indicadores que mejor discriminaban esta variable, por lo que aquellos variables que mostraron este efecto fueron la escolaridad del proveedor de la familia, el número de cuartos de la vivienda y el número de personas que la ocupaban. Se calculó a través de la siguiente ecuación:

$$\left(\frac{\text{Número de cuartos}}{\text{Total de habitantes}} \right) \text{ Años de escolaridad del proveedor}$$

Del resultado obtenido se dividió en terciles para poder caracterizarla en tres gradientes.

Escala de medición: cualitativa ordinal.

Indicador de medición: Alto, medio y bajo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabaquismo de los padres.

Conceptual: Hábito crónico en la inhalación del humo de tabaco

Operacional.- Se le preguntó a los padres por el número de cigarrillos consumidos durante un día multiplicado por el número de años de consumo en los periodos comprendidos: 1) un año previo al embarazo del niño índice, 2) durante el embarazo y 3) del nacimiento al diagnóstico (referente a los casos) o la edad actual del niño (en lo que respecta a los controles)

Escala de medición: cuantitativa discontinua

Indicador de medición: Número de cigarrillos consumidos

Antecedentes familiares de cáncer.

Conceptual y operacional - Se consideró a los antecedentes que refieran los padres en la entrevista sobre la presencia o no de algún consanguineo directo inmediato de los padres con antecedente de cáncer de cualquier tipo.

Escala de medición: Cualitativa nominal dicotómica

Indicador de medición: 0.- no tiene antecedentes, 1.- si tiene antecedentes.

Radiación de la madre durante el embarazo.

Conceptual y operacional.- Se consideró el número de placas radiográficas tomadas a la madre durante el embarazo del niño índice.

Escala de medición: Cuantitativa discontinua

Indicadores de medición: Número de placas radiográficas.

Consumo de medicamentos durante el embarazo

Conceptual y operacional - Se consideró el ingesta de medicamentos con

potencialidad cancerígena tales como cloranfenicol, fenilbutazona, azatriopina, metronidazol, antiepilépticos, antineoplásicos consumidos por la madre durante el embarazo del niño índice, explorado a través de interrogatorio a la madre.

Escala de medición: Cualitativa nominal dicotómica.

Indicadores de medición: 0: No consumió, 1: Si consumió

Exposición en el hogar a fertilizantes, plaguicidas u otros derivados hidrocarburos.

Conceptual y operacional - Contacto con alguna de estas sustancias por cualquier vía de contacto en el periodo de un año previo al embarazo, durante el embarazo y del nacimiento al diagnóstico de leucemia del niño índice.

Escala de medición: Cualitativa nominal dicotómica

Indicador de medición 0 - no tuvo contacto, 1.- si tuvo contacto

Alcoholismo de los padres

Conceptual. Consumo habitual de bebidas alcohólicas

Operacional. Se preguntó a los padres sobre el número de copas o vasos de bebidas alcohólicas que ingerían en un mes en los periodos antes, durante y durante la lactancia en lo que se refiere a la madre. Para el padre, únicamente se preguntó el consumo previo al nacimiento del niño índice

Escala de medición: cuantitativa discreta

Indicador de medición: Número de copas (o vasos) ingeridos al mes.

ESTANDARIZACION Y VALIDACION DE INSTRUMENTOS

El presente estudio utilizó tres cuestionarios

- 1) Antecedentes del niño y de los padres (incluyendo heredofamiliares, sociodemográficos y personales patológicos)
- 2) Exposiciones en el hogar.
- 3) Características de la exposición laboral de los padres y el ambiente de trabajo.

En los tres se realizaron diferentes pruebas piloto para estandarizar al encuestador. En la primera prueba, se estandarizó los cuestionarios para identificar la claridad en las preguntas planteadas, aplicando el primer cuestionario a padres de niños hospitalizados por cualquier otro diagnóstico y padres de niños no hospitalizados que no participaron en el estudio. Posterior a esto, se realizaron dos modificaciones a la estructura del cuestionario.

Previo a la segunda prueba piloto se capacitó a los entrevistadores en la aplicación del cuestionario. En la segunda prueba, se estandarizó la aplicación del cuestionario por los entrevistadores ya con los participantes del estudio.

DESCRIPCION GENERAL DEL TRABAJO

Después de confirmar la participación de las diferentes sedes hospitalarias, se recolectó la información sobre todos los casos con síndrome de Down.

Para reclutar los controles con síndrome de Down, se acudio a las Fundaciones John Langdon Down y CTDUCA

Una vez identificados los casos y controles se visitó su domicilio para hacer el interrogatorio tanto al padre como a la madre del niño índice

Una vez recolectada la información, se procedió a capturar los cuestionarios en una base de datos. Posteriormente se validó y analizó la información

PLAN DE ANALISIS

Se construyó una base de datos y se analizó en el paquete estadístico SPSS 9.0.

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

Se realizó un análisis bivariado para conocer la asociación entre las variables independientes y la leucemia a través del cálculo de la razón de momios e intervalos de confianza al 95%

Aquellas variables probablemente confusoras que presentaron riesgos mayores a dos, se incluyeron en un modelo de regresión logística.

RECURSOS FINANCIEROS

Cantidad	Costo en pesos
Impresión de 140 cuestionarios	1200.00
Costo por entrevistas (150 pesos cada una)	40,000.00
Gastos de traslado	34,000.00
Gastos de captura de la información	21,700.00
Gastos totales	96,900.00

Se solicitó apoyo financiero para la realización de este trabajo al Instituto Mexicano del Seguro Social y al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN.

Debido a la baja prevalencia de casos con síndrome de Down y leucemia, se incluyeron tanto casos incidentes como prevalentes, se obtuvo al final un tamaño de muestra de 30 casos y 63 controles, encontrándose un poder de la muestra del 32%. El 56% de los casos fueron del sexo masculino comparado con el 58% en los controles. En lo que se refiere al tipo de leucemia, se encontró que el 81% correspondió a leucemia linfoblástica y el 19% a leucemia mieloblástica.

Con respecto al nivel socioeconómico, se encontró un mayor asociación de presentar leucemia aguda en los niños que presentaron un nivel bajo (RM = 2.41, IC95% = 0.55-4.73), sin embargo, el intervalo de confianza no refiere significancia estadística (Tabla 1). En lo que se refiere a la edad del niño al momento del diagnóstico (para los casos) o al momento del estudio (para los controles), se encontró una mediana de 6.5 y 8.0 años respectivamente ($p = 0.20$) (Tabla 2). Asimismo, con respecto al peso al nacimiento del niño, no se encontraron diferencias significativas en ambos grupos ($p = 0.15$) (Tabla 2). La edad de la madre al momento del nacimiento del niño mostró una mediana de 35 y 30 años para casos y controles, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.01$) (Tabla 2).

No se encontró diferencias con respecto a las demás variables de control exploradas.

ANÁLISIS BIVARIADO ENTRE LA OCUPACIÓN Y ACTIVIDAD ECONOMICA DE LOS PADRES Y LA PRESENCIA DE LEUCEMIA EN EL NIÑO

Se obtuvieron las medidas de asociación por cada una de las ocupaciones y actividades económicas encontradas tanto en el padre como en la madre en tres periodos principalmente: tres años previos al embarazo de la madre, durante el embarazo y tres años antes del diagnóstico (en el caso de los controles, hasta la edad en que se entrevistó). Debido a que las ocupaciones pueden ser distintas en los tres periodos señalados, se calculó la razón de momios para cada periodo. De igual manera, debido a que existe una gran cantidad de ocupaciones, se tuvo que realizar el análisis basados en los grandes grupos que menciona la Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones (CIUO-88).

Se designó un conjunto de ocupaciones que se consideró como aquellas que tuvieran una menor probabilidad de estar expuestas a sustancias dentro de sus procesos, a fin de tener un grupo de comparación, agrupándose las ocupaciones: 1) Miembros del poder ejecutivo y de los cuerpos legislativos del personal directivo de la administración pública y de empresas, 2) Profesionales científicos e intelectuales, 3) Oficinas y 4) Trabajadores de los servicios y vendedores de comercios y mercados.

En lo que respecta a las actividades económicas, el grupo de comparación fue aquel integrado por las actividades: 1) Correo y telecomunicaciones, 2) Intermediación financiera, 3) Actividades inmobiliarias, empresariales y de alquiler, 4) Administración pública y defensa; planes de seguridad social de afiliación obligatoria, y 5) Otras actividades de servicios comunitarios, sociales y personales.

Ocupación del padre.

Al analizar el periodo de tres previos al embarazo, las ocupaciones que se encontraron fueron básicamente 1) Técnicos y profesionales de nivel medio, 2) Oficiales, operarios y artesanos de artes mecánicas y de otros oficios, 3) Operadores de instalaciones y máquinas y montadores y 4) Trabajadores no calificados, para lo cual se encontró que los Trabajadores de los servicios personales y vendedores de comercios y mercados tuvieron una RM corregida = 4.33 (0.41-9.77), sin embargo no presentó significancia estadística (Tabla 3).

Durante el embarazo, se presentaron las mismas ocupaciones, pero ninguna de ellas presentó resultados significativos (Tabla 4).

Con respecto al periodo previo al diagnóstico de leucemia, se encontró que los Oficiales, operarios y artesanos de artes mecánicas y de otros oficios presentaron una razón de momios de 2.20 (IC 95% = 0.40, 12.61), sin embargo, no resultó significativo (tabla 5).

Ocupación de la madre

Durante el periodo previo al embarazo, las ocupaciones que presentaron asociaciones más elevadas fueron para los Trabajadores no calificados (RM = 4.58, IC 95% = 0.70, 30.24) y Trabajadores de los servicios personales y vendedores de comercios y mercados (RM = 3.67, IC 95% = 0.04, 300.56), sin embargo, a pesar de que estas dos ocupaciones presentan asociaciones consistentes en los tres periodos, los intervalos de confianza fueron demasiado imprecisos (Tabla 6).

En el periodo durante el embarazo, se presentó resultados semejantes al anterior periodo, mediante el cual la Trabajadora no calificada presentó una RM = 8.33, (IC95% = 0.91, 83.32), así como la Trabajadora de los servicios personales y vendedoras de comercios y mercados presentó una RM = 5.0 (IC 95% = 0.24, 88.82), pero no mostraron significancia estadística (Tabla 7).

Para el periodo previo al diagnóstico, se encontró que además de las ocupaciones antes mencionadas, los profesionales técnicos e intelectuales así como los técnicos profesionales de nivel medio, mostraron asociaciones elevadas, sin embargo, tampoco se presenta significancia estadística (Tabla 8).

Actividad económica del padre

Con respecto a las actividades económicas que presentó el padre previo al embarazo, se encontró que los trabajadores dedicados a la agricultura,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

fabricación de vehículos automotores, remolques y semirremolques, así como trabajadores por vía terrestre, presentaron asociaciones elevadas, pero imprecisas (Tabla 9)

Para el periodo durante el embarazo, la industria de la Construcción fue la que presentó una mayor asociación con la presencia de leucemia en el producto, con una RM corregida de 9.0 (IC 95%=0.55, 491.08), pero sin mostrar significancia estadística (Tabla 10)

Durante el periodo previo al diagnóstico, la industria de la Construcción siguió presentando la asociación más elevada, encontrándose una razón de momios de 10.50 (0.42, 627.99), sin embargo, también mostró un intervalo de confianza impreciso (Tabla 11)

Actividad económica de la madre.

Previo al embarazo, se encontró que las actividades de servicios presentaron la asociación más elevada (RM = 8.0, IC 95% = 0.28, 509.99), pero no mostró significancia estadística (Tabla 12)

Con respecto al periodo durante el embarazo, se encontró que el Comercio al por menor (RM = 16.0, IC 95% = 0.92, 850.97), así como la Fabricación de sustancias y productos químicos (RM=12.0, IC 95% =0.08, 101.94), presentaron las asociaciones más elevadas, pero no mostraron significancia estadística (Tabla 13) Los mismos resultados se encontraron en el periodo previo al diagnóstico, agregándose además la Elaboración de productos alimenticios y bebidas y Hogares privados con servicio doméstico (Tabla 13)

ANÁLISIS BIVARIADO ENTRE LA EXPOSICIÓN A SUSTANCIAS QUÍMICAS Y AGENTES FÍSICOS EN EL AMBIENTE LABORAL DE LOS PADRES Y LA PRESENCIA DE LEUCEMIA EN EL HIJO

Exposición laboral a sustancias químicas y agentes físicos en el padre.

Se encontró una mayor consistencia en los tres periodos, en las asociaciones mostradas para la exposición a plaguicidas y maderas. Para la exposición a metales, se encontró también una asociación elevada (RM = 4.58, IC 95% = 0.67, 35.03) para el periodo previo al embarazo, sin embargo, en ninguna de estos casos, se encontró significancia estadística (Tabla 15)

Exposición a sustancias químicas y agentes físicos en la madre

Para la madre, se encontró una mayor consistencia en la exposición a hidrocarburos, principalmente antes del embarazo y previo al diagnóstico, sin embargo, no se mostró significancia estadística (Tabla 16)

ANÁLISIS BIVARIADO ENTRE LOS NIVELES DE EXPOSICIÓN A CANCERIGENOS DE ACUERDO AL INDICE PROPUESTO Y LA PRESENCIA DE LEUCEMIA EN EL NIÑO

Niveles de exposición a cancerígenos en el padre.

Al obtener las asociaciones derivadas de los niveles de exposición y la presencia de leucemia en el niño índice en los tres periodos de estudio, se encontró que los padres que presentaron altas exposiciones tuvieron una razón de momios elevada, la cual se incrementó hasta el último periodo (RM=10.67, IC95%= 2.92, 41.06) A diferencia de las variables anteriores, estas asociaciones presentaron intervalos de confianza significativos (Tabla 17)

Niveles de exposición a cancerígenos en la madre.

Con respecto a la asociación entre los niveles altos de exposición a cancerígenos para la madre y la presencia de leucemia en el niño, se observó una razón de momios elevada para el periodo previo al embarazo y al diagnóstico, sin embargo, no mostraron significancia estadística (Tabla 18).

ANÁLISIS DE REGRESIÓN MÚLTIPLE

Al ajustar las asociaciones obtenidas para el nivel de exposición del padre y la presencia de leucemia en su hijo por las variables de control, se encontró que estas se incrementaron en los tres periodos, siendo mayor incluso en el periodo previo al embarazo de la madre (RM = 15.61, IC 95% = 2.14, 113.71) (Tabla 19).

Al llevar a cabo el ajuste entre las asociaciones del nivel de exposición de la madre y la presencia de leucemia en su hijo, se encontró que aquella derivada del periodo previo al embarazo, mostró una razón de momios elevada, e incluso, mostrando significancia estadística (RM = 14.72, IC 95%=1.06, 202.76). Los demás periodos no mostraron datos significativos (Tabla 20)

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

DISCUSIÓN

Comparación de los resultados con la literatura

Muchos estudios se han realizado sobre la asociación entre la ocupación y las exposiciones laborales de los padres y la presencia de leucemia en su hijo, sin embargo, los resultados no son consistentes (55). Varios aspectos pueden estar involucrados en este fenómeno, desde aquellos que conciernen a la susceptibilidad propia del individuo, hasta aquellos que involucran los métodos para medir la exposición.

De lo reportado en la literatura, Savitz y Chen encontraron 24 estudios relevantes sobre esta asociación, todos ellos fueron diseños de casos y controles y muchos de ellos tomaron a los títulos de la ocupación registrados en el certificado de nacimiento o reportados en la entrevista para evaluar la exposición. Muchos títulos de ocupaciones fueron asociados a cáncer infantil, pero hubo inconsistencias en los datos, los cuales Savitz y Chen piensan que podría ser derivado de inconsistencias en el diseño (tales como algunos estudios que concentraron un particular tipo de cáncer, subtipos, o grupos de edad) (47).

Con respecto a lo reportado en la literatura, McKinney al estudiar la ocupación de los padres por tipo de actividad y exposiciones laborales, encontró una asociación con leucemia infantil y ocupación de la madre en la industria de los alimentos en la etapa preconcepcional, así como la exposición laboral del padre a polvos de madera, radiación y benceno en esta misma etapa, no siendo evidentes estas asociaciones en la etapa postnatal (42). Estos resultados últimos resultados concuerdan con los hallazgos de este estudio, en el cual, la industria de los alimentos presentó una asociación considerable principalmente en la etapa del embarazo, así como también, la exposición del padre a hidrocarburos y maderas mostró también asociaciones elevadas, más no significativas.

Shu Xo reportó un incremento de la leucemia aguda en niños de madres quienes estaban empleadas en industrias químicas durante el embarazo así como en la metalmeccánica (57), lo anterior, concuerda con el presente estudio, en el cual, una de las actividades económicas de la madre durante el embarazo que presentó una mayor asociación fue precisamente la fabricación de sustancias y productos químicos, sin embargo, la actividad económica del Comercio, lo superó con una razón de momios más elevada e intervalo de confianza más preciso.

Por otra parte, Colts en una revisión de 48 estudios epidemiológicos concluyó que existe una fuerte evidencia en la relación entre la exposición ocupacional de los padres a sustancias químicas y la leucemia infantil, principalmente debida a disolventes, pinturas y ocupaciones relacionadas con los vehículos de motor (58). Esto concuerda con lo reportado en este estudio, en el cual, las asociaciones obtenidas por las industrias relacionadas a vehículos de motor fue

uno de las actividades económicas más consistente en el padre, así como la exposición a hidrocarburos, que fue consistente tanto en el padre como en la madre.

Resulta importante observar la consistencia que se encuentra en los diferentes estudios en los cuales, la exposición ocupacional de los padres a los plaguicidas presenta altas asociaciones para el desarrollo de la leucemia en el niño (59). En el caso del padre, los resultados de este estudio revelaron que la exposición ocupacional a plaguicidas fue una de la que reportó asociaciones más consistentes en los tres periodos de estudio para el padre, aunque también, los intervalos de confianza no mostraron significancia estadística

Schuz y cols exploraron la exposición laboral a sustancias químicas a través de un cuestionario autoadministrado a los padres, encontrando que la exposición materna previa y durante el embarazo a pinturas y barniz tuvieron los riesgos más elevados, sin embargo, las exposiciones en el padre no mostraron asociaciones significativas (60). Si bien, en el presente estudio se exploró las exposiciones ocupacionales a través de un cuestionario aplicado por un encuestador, los riesgos que se obtuvieron fueron los derivados de la elaboración de las matrices de exposición y solamente tomando en cuenta el grupo de cinco agentes ya señalado. Sin embargo, a diferencia de lo mostrado por Schuz, los resultados encontrados señalan que la exposición a hidrocarburos en la madre obtuvo riesgos elevados y consistentes en la etapa previa y posterior, más no durante el embarazo. Otros estudios han reportado también riesgos elevados con respecto a las ocupaciones donde la madre se expone a hidrocarburos (39, 41). De igual manera se encontró este mismo fenómeno en los padres expuestos a plaguicidas y polvos de madera en los tres periodos, más no para la exposición a hidrocarburos (aunque los intervalos de confianza no mostraron significancia estadística). Al igual que en este estudio, la exposición a polvos de madera en el padre ha sido uno de los agentes que más consistencia presentan en varios estudios al respecto (42, 61).

Aunque los resultados encontrados en este estudio concuerdan con lo encontrado por algunos autores, no cabe duda que el tamaño de muestra tan pequeño no permite que los intervalos de confianza sean más precisos. Sin embargo, aun en estudios donde el tamaño de muestra ha sido considerable, se ha visto que el problema aun persiste. El número de categorías de ocupaciones, de actividades económicas o la gran variedad de exposiciones laborales o la baja prevalencia de muchas de ellas, son las principales limitantes que traen como consecuencia que el tamaño de la muestra sea insuficiente.

Validez de la medición

No cabe duda que resulta ser un problema el determinar las exposiciones ocupacionales en el pasado. Los sujetos pueden ser entrevistados acerca de sus exposiciones previas, pero sus respuestas pueden ser propensas a errores en la recolección, poco entendimiento de las preguntas o mala interpretación de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

las respuestas (62). La mayoría de los estudios que se han llevado a cabo para encontrar la asociación entre la exposición ocupacional de los padres y el desarrollo de leucemia en sus hijos, han obtenido los datos concernientes a las exposiciones basados tanto en lo reportado en fuentes secundarias mediante el cual calculan los riesgos obtenidos por cada ocupación y actividad económica. Asimismo, con base a estos dos indicadores, se determinan las exposiciones potenciales a diferentes agentes en el ambiente de trabajo a través de la construcción de matrices de exposición.

Uno de los principales obstáculos que impiden una mayor consistencia en los resultados es por una parte, la gran variedad de ocupaciones y actividades económicas que se encuentran en las poblaciones de estudio, así como la baja prevalencia de muchas exposiciones en el ambiente de trabajo, por lo que para solucionar este dilema, se requeriría estudiar un gran tamaño de muestra.

En muchos estudios, los riesgos estimados entre las ocupaciones y exposiciones laborales pueden estar subestimadas, debido principalmente a las siguientes limitaciones:

1. Los estudios basados en el título de la ocupación, la actividad económica y la exposición potencial de los padres basada en matrices de exposición, resultan ser poco precisos para medir la asociación de estos factores en el desarrollo de la leucemia aguda en sus hijos, muestra de ello, resulta ser la inconsistencia que se presenta en los resultados de diversos estudios. Lo anterior concuerda con lo referido por Swaen, quien menciona que existe una alta probabilidad de resultados falsos positivos en los estudios sobre cáncer y exposiciones ocupacionales, cuando los se utilizan como fuente de información los registros de cáncer o fuente secundarias, y disminuye dicho efecto cuando se analiza la relación dosis respuesta (63)
2. En muchos casos es común que los padres no conozcan el tipo de sustancias a las que están expuestos, o por otra parte, no pueden recordar la sustancia específica a la que estuvieron expuestos en el pasado. A fin de aumentar la sensibilidad, las exposiciones son agrupadas en categorías, pero esto también disminuye la especificidad.
3. Cuando se ha explorado la exposición, es común que solamente se tome en cuenta la duración de la exposición, pero se deja a un lado la intensidad de la misma, así como otras variables que pueden modificar el contacto con el agente (tales como el uso de equipo de protección personal), de tal manera que algunos individuos pueden ser mal clasificados, ya que aunque pueden tener exposiciones crónicas a determinadas sustancias, la intensidad puede ser mínima o viceversa.
4. En algunos casos, cuando a los padres se les cuestiona sobre la exposición laboral, las preguntas resultan ser demasiado abiertas, de tal

manera que el no tener un listado previo de sustancias, hace más difícil su clasificación y por lo tanto su análisis.

En el presente estudio, de alguna manera se ha tratado de cubrir aquellas situaciones que no se han tomado en cuenta al definir la exposición laboral, como son aquellas condiciones propias del ambiente de trabajo. De tal manera que al tomar en cuenta la interacción de todos estos factores e incluirlas en un índice con niveles de exposición, independientemente de la sustancia o la actividad económica en la que se desarrolle el individuo, permite que la sensibilidad y la precisión de la medición se incremente e incluso que no se requiera de un extenso tamaño de muestra para poder obtener riesgos significativos.

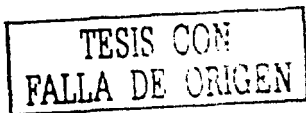
Por otra parte, los autores de este estudio consideran que con respecto a la exposición, resulta importante caracterizarla por los diferentes indicadores que la involucran. Esta ha sido una de las limitaciones de los estudios que previamente se han realizado, ya que al medir la exposición, únicamente se toma en cuenta la exposición que el padre reportó un año antes o durante el embarazo o posterior al mismo, sin embargo, se desconoce el grado de contacto que los padres tuvieron a esos agentes, así como la frecuencia de exposición ni otro tipo de factores propios del ambiente de trabajo que se encuentran involucrados (56). Al elaborar y validar un índice que tomara en cuenta todos estos aspectos, permitió que la exposición fuera caracterizada y más precisa, lo que trajo como consecuencia que los riesgos encontrados fueran también precisos.

Otra de las ventajas de la medición que se empleó para medir la exposición ocupacional a cancerígenos, es que por una parte, que es posible aplicarla, aún a pesar de tener un tamaño de muestra pequeño. De igual manera, toma en cuenta todo el periodo laboral del individuo y lo conjunta en una sola clasificación de exposición, por lo que no resulta necesario el dividir los periodos por años, ni tampoco tomar únicamente aquellas exposiciones u ocupaciones cercanas al evento.

Modelo teórico utilizado

Prácticamente todos los estudios que se han llevado a cabo con el objetivo de encontrar esta asociación, han sido realizados tomando población infantil la cual no se tiene conocimiento que posea un factor que incremente su susceptibilidad para el desarrollo de leucemia aguda, tal como los pacientes con síndrome de Down. Una de las ventajas del presente estudio es que se utiliza una población susceptible. Este es un adecuado modelo teórico, ya que como lo confirman otros autores, se encuentra por una parte la susceptibilidad genética y por otro la exposición (64).

Algunos autores han postulado la importancia de llevar a cabo estudios que permitan proveer información importante en la relación entre factores genéticos



y ambientales. Robison refiere que un estudio apropiado sobre estos factores pudiera realizarse comparando casos y controles con leucemia y sin leucemia, pero con síndrome de Down (65). sin embargo, también refiere la gran limitación que resulta ser el número de casos tan pequeños de pacientes con síndrome de Down y leucemia. Asimismo, Ross menciona que debido a la heterogeneidad de la leucemia infantil, los estudios epidemiológicos enfocados en los factores de riesgo potenciales en la etiología de la leucemia en niños con síndrome de Down, podría conducir a un mejor entendimiento del papel de estos factores en la génesis de la leucemia en niños sin síndrome de Down (34).

Es un hecho que al poder estudiar una población susceptible como lo son los niños con síndrome de Down, una de las limitaciones principales que se tendría sería el tamaño de muestra tan reducido. En el presente estudio, se tomó el total de casos encontrados en las unidades medicas que participaron, no solamente los casos incidentes y prevalentes, si no también, los niños que ya habían fallecido. Aún así, el tamaño de muestra obtenido no permitiría que los riesgos encontrados por actividad económica, ocupación y exposición a sustancias y agentes físicos mostrarán precisión en sus intervalos de confianza.

Olden y Wilson refieren que la interacción entre varios genes o entre genes y varios agentes ambientales han sido poco considerados como la causa de las enfermedades, y en este caso, el cáncer infantil. Asimismo, manifiestan que la susceptibilidad genética no es suficiente para determinar la causalidad de la enfermedad, si no que esta modifica el riesgo en combinación con otros genes y con la exposición a agentes ambientales específicos (66). Por lo anterior, los autores consideran que uno de las mayores ventajas de este estudio, ha sido la aplicación de un modelo en el que se toma en cuenta la susceptibilidad genética y la exposición ocupacional de los padres, considerando la especificidad y potencialidad de este último factor para el desarrollo de cáncer a través de su caracterización, esto es, el grado de carcinogenicidad, de contacto, vías de exposición, etc.

Con respecto al sesgo diferencial que pudiera presentarse al incrementarse la sensibilidad de los padres de niños con leucemia a ser más perceptibles a la exposición, esto se disminuye debido a que tanto casos como controles presentan un evento (la presencia del síndrome de Down) que pudiera hacer que los padres se encuentren bajo las mismas circunstancias, de tal manera que la sensibilidad para reportar la exposición se nivela en ambos grupos.

Finalmente, a través de nuestros resultados podemos concluir:

- La aplicación de un índice validado para medir la exposición ocupacional a cancerígenos de los padres resultó una medición más precisa para determinar la asociación entre este factor y la presencia de leucemia en sus niños, aún a pesar del escaso tamaño de muestra, comparándolo con la determinación de la ocupación, la actividad económica y la exposición potencial a través de matrices de exposición.

- La inclusión de una población susceptible como lo son los niños con síndrome de Down, permitió que los riesgos encontrados fueran más consistentes y precisos con respecto a otros estudios, en los cuales solo se han incluido niños con leucemia, pero que no presentan datos de alguna entidad clínica o genética que les confiera esta susceptibilidad
- Aún a pesar de tener un tamaño de muestra pequeño con un poder del 32%, se pudo demostrar en el presente estudio que las altas exposiciones en el ambiente de trabajo de los padres a agentes cancerígenos, está altamente asociado a la presencia de leucemia aguda en sus hijos con síndrome de Down.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA.

1. 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.
2. 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:
3. Draper GJ, Kroll ME, Stiller CA. Childhood cancer. *Cancer Surv* 1994, 19/20 (Trends in cancer incidence and mortality) 493-517.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Ross JA, Davies SM, Potter JD, Robison LL. Epidemiology of childhood leukemia, with a focus on infants. *Epidemiol Rev* 1994; 16:243-272.
8. Ramot B, Magrath I. Hypothesis: The environment is a major determinant of the immunological sub-type of lymphoma and acute lymphoblastic leukaemia in children. *Brit J Haematol* 1982; 52:183-189.
9. MacMahon. Is acute lymphoblastic leukemia in children virus-related? *Am J Epidemiol* 1992; 136:916-924.
10. Stewart A. Aetiology of childhood malignancies. *Br Med J* 1961;452-460.
11. Bathia S, Neglia JP. Epidemiology of childhood acute myelogenous leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 17:94-100.
12. Miller RW. Special Susceptibility of the child to certain radiation-induced cancers. *Environ Health Perspect* 1995; 103(Suppl 6):41-44.
13. Wertheimer NW, Leeper E. Electrical wiring configurations and childhood cancer. *Am J Epidemiol* 1979; 109:273-284.
14. 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.
15. Monson RR. Editorial commentary: epidemiology and exposure to electromagnetic fields. *Am J Epidemiol* 1990; 131:774-775.
16. Brouwer FP. Re: "Case-control study of childhood cancer and exposure to 60-Hz magnetic fields". *Am J Epidemiol* 1995;141:375-376.
17. Poole C. Invited commentary: Evolution of epidemiologic evidence on magnetic fields and childhood cancers. *Am J Epidemiol* 1996; 143:129-132.
18. Hull D. Vitamin K and childhood cancer. *BMJ* 1992; 305:326-7.

19. Alexander FA, Ricketts TJ, McKinney PA, Cartwright RA. Community lifestyle characteristics and risk of acute lymphoblastic leukemia in children. *Lancet* 1990; 336:1461-1465.
20. John EM, Savitz DA, Sandler DP. Prenatal exposure to parents' smoking and childhood cancer. *Am J Epidemiol* 1991; 133:123-132.
21. van Duijn CM, van Steensel-Moll HA, Coebergh JW, van Zanen GE. Risk factors for childhood acute non-lymphocytic leukemia. An association with maternal alcohol consumption during pregnancy? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3:457-460.
22. Carbone D. Smoking and cancer. *Am J Med* 1992; 93(Suppl 1A):13-17.
23. Siegel M. Smoking and leukemia: evaluation of a causal hypothesis. *Am J Epidemiol* 1993; 138:1-9.
24. 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.
25. 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.
26. Klebanoff MA, Clemens JD, Read JS. Maternal smoking during pregnancy and childhood cancer. *Am J Epidemiol* 1996; 144:1028-1033.
27. Montesano R, Hall J. Environmental causes of human cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37: S67-S87.
28. Avet-Loiseau H, Mechinaud F, Harousseau JL. Clonal Hematologic disorders in Down Syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 17:19-24.
29. 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.
30. 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.
31. Fong CT, Brodeur GM. Down's syndrome and leukemia: epidemiology, genetics, cytogenetics and mechanism of leukemogenesis. *Cancer Genet Cytogenet* 1987; 28:55-76.
32. Hasle H, Kerndrup G, Jacobsen BB. Childhood myelodysplastic syndrome in Denmark, incidence and predisposing conditions. *Leukemia* 1995; 17:19-24.
33. Zipursky A, Thorner P, De Harven E, Christensen H, Doyle J. Myelodysplasia and acute megakaryoblastic leukemia in Down's syndrome. *Leuk Res* 1994; 15:163-71.
34. Ross J. Epidemiologic studies of childhood leukemia: where do we go from here? *Med Ped Oncol* 1999; 32:65-67.
35. Taylor GM. Immunogenetics and the aetiology of childhood leukaemia. *Arch Dis Child* 1994; 70:77-81.
36. Fabia J, Thuy T. Occupation of father at time of birth of children dying of malignant diseases. *Br J Prev Soc Med* 1974; 28:98-100.
37. Kwa S, Fine L. The association between parental occupation and childhood malignancy. *JOM* 1980; 22:792-794.
38. Gold E, Diener M, Szklo M. Parental occupations and cancer in children. *JOM*

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

- 1982 ; 24 :578-582.
39. Van Steensel-Moll H, Valkenburg H, Van Zanen G. Childhood leukemia and parental occupation. *Am J Epidemiol* 1985 ; 121 :216-224.
 40. Lowengart R, Peters J, Cicioni C, et al. Childhood leukemia and parents' occupational and home exposures. *JNCI* 1987 ; 79 :39-45.
 41. Feingold L, Savitz D, John E. Use of a job-exposure matrix to evaluate parental occupation and childhood cancer. *Cancer Causes Contrl* 1992 ; 3 :161-169.
 42. Mc Kinney P, Alexander F, Cartwright R, Parker L. Parental occupations of children with leukaemia in west Cumbria, north Humberside, and Gateshead. *BMJ* 1991; 302 :681-7
 43. Kristensen P, Andersen A, Irgens L, Bye A, Sundheim L. Cancer in offspring of parents engaged in agricultural activities in Norway: incidence and risk factors in the farm environment. *Int J Cancer* 1996 ; 65 39-50
 44. 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.
 45. 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
 46. Fritschl L, Siemiatycki J, Richardson L. Self-assessed versus expert-assessed occupational exposures. *Am J Epidemiol* 1996; 144 521-527
 47. Savitz DA, Jianhua Chen. Parental occupation and childhood cancer: Review of epidemiologic studies. *Environ Health Perspect* 1990, 88 325-337
 48. Annegers JF. Studying parental occupation and childhood cancer (editorials). *Epidemiology* 1992, 3 1-2
 49. Ezequiel Andar- Egg. *Diccionario del Trabajo Social*, 8va edicion, Edicion El Ateneo, pp 392
 50. Secretaria del Trabajo y Previsión Social. Norma Oficial Mexicana No 80, 1993
 51. Organización Internacional del Trabajo. Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones (CIUO-88), 1988
 52. Clasificación Industrial Internacional Uniforme de todas las Actividades Económicas (Tercera Revisión) de la Organización Internacional del Trabajo
 53. Armstrong B, White E, Saracci R. Capitulo 10. Measurement in the environment. En *Principles of Exposure Measurement in Epidemiology*. Oxford University Press, 1992, pp 288-9
 54. Infante C, Schlaepfer L. Las variables socioeconómicas en la investigación en salud pública en México. *Salud Pública Mex* 1994, 36 364-373
 55. Bronfman M, Guscafre H, Castro V, Castro R, Gutiérrez G. II. La medición de la desigualdad: una estrategia metodológica, análisis de las características socioeconómicas de la muestra. *Arch Invest Med (Mex)* 1988, 19 351-360
 56. Ou Shu X, Stewart P, Wen QW, et al. Parental occupational exposure to hydrocarbons and risk of acute lymphocytic leukemia in offspring. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999, 8 783-91
 57. Shu XO, Gao YT, Brinton LA, Linet MS, Tu JT, Zheng A, Fraumeni JF. A population based case-control study of childhood leukemia in Shanghai.

Cancer 1988; 62:635-44

58. Colts JS, Blair A. Parental occupational exposures and risk childhood cancer. *Environ Health Perspect* 1988; 106 Supp 6:909-25
59. Shu, Zahn SE, Ward MH. Pesticides and childhood cancer. *Environ Health Perspect* 1998; 106 Supp 3:893-903
60. Schuz J, Kaletach U, Meinert R, Kaatsch P, Michaelis J. Risk of childhood leukemia and parental self-reported occupational exposure to chemicals, dusts and fumes: Results from pooled analyses of German population-based case-control studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9:835-38
61. Feychting M, Plato N, Nise G, Ahlbom A. Parental occupational exposures and childhood cancer. *Environ Health Perspect* 2001; 109: A84
62. Bouyer J, Dardenne J, Hémon D. Performance of odds ratios obtained with a job-exposure matrix and individual exposure assessment with special reference to misclassification errors. *Scand J Work Environ Health* 1995; 21:265-71
63. Swaen G, Teggeler O, van Amelsort L. False positive outcomes and design characteristics in occupational cancer epidemiology studies. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 948-954
64. Peto J. Cancer epidemiology in the last century and the next decade. *Nature* 2001; 411: 390-95
65. Robison L. Down Syndrome and leukemia. *Leukemia* 1992; 6:5-7
66. Olden K, Wilson S. Environmental health and genomics: vision and implications. *Nature Rev* 2000; 1: 149-153

TABLAS

TABLA 1. ANÁLISIS ENTRE LAS VARIABLES DE CONTROL Y LA PRESENCIA DE LEUCEMIA AGUDA.

VARIABLE	CASOS		CONTROLES		R.M.	I.C. 95%
	N	%	N	%		
Sexo masculino	17	57	36	57	0.98	0.40-2.35
Antecedentes de cáncer	19	63	31	49	1.78	0.71-4.35
Exposición del niño a hidrocarburos	3	10	6	10	1.08	0.24-4.46
Tabaquismo paterno previo al embarazo	19	30	36	57	1.29	0.53-3.16
Tabaquismo paterno durante el embarazo	16	53	34	54	0.97	0.40-2.33
Tabaquismo paterno posterior al embarazo	14	47	37	59	0.61	0.25-1.47
Tabaquismo materno previo al embarazo	9	30	24	38	0.69	0.27-1.76
Tabaquismo materno durante el embarazo	1	3	5	8	0.40	0.04-3.58
Tabaquismo materno posterior al embarazo	5	17	19	30	0.46	0.15-1.39
Nivel socioeconómico (Bajo vs. Alto)	23	77	35	55	2.41	0.55-4.73
Nivel socioeconómico (Mediano vs. Alto)	4	13	17	27	0.86	0.12-7.09
Producto primogénito	7	23	20	31	0.65	0.24-1.77

TABLA 2. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS VARIABLES DE CONTROL CUANTITATIVAS

VARIABLE	CASOS		CONTROLES		p
	Rango medio	Suma de rangos	Rango medio	Suma de rangos	
Edad al diagnóstico del niño índice	41.90	1257.0	49.43	3114.0	0.20
Peso al nacimiento del niño índice	52.20	1566.0	43.47	2712.0	0.15
Tabaquismo del padre previo al embarazo	44.52	1202.0	42.29	2453.0	0.67
Edad de la madre al momento de la concepción	57.33	1720.0	42.08	2651.0	0.01
Tabaquismo del padre durante el embarazo	43.80	1182.5	43.36	2558.5	0.93
Tabaquismo del padre posterior al embarazo	45.65	1232.5	42.52	2508.5	0.56
Tabaquismo de la madre previo al embarazo	44.28	1195.5	43.14	2545.5	0.73
Tabaquismo de la madre durante el embarazo	42.00	1134.0	44.19	2607.0	0.39
Tabaquismo de la madre posterior al embarazo	41.31	1115.5	43.78	2539.5	0.52
Alcoholismo del padre previo al embarazo	50.09	1352.5	40.48	2388.5	0.08
Alcoholismo de la madre previo al embarazo	42.75	1282.5	48.31	2995.5	0.15
Alcoholismo de la madre durante el embarazo	43.00	1290.0	48.19	2988.0	0.57
Alcoholismo de la madre posterior al embarazo	45.50	1365.0	46.98	2913.0	0.32
Número de placas radiográficas en la madre	48.40	1452.0	46.33	2919.0	0.52

*U de Mann-Whitney

Para tabaquismo se consideró número de cigarrillos a la semana

Para alcoholismo se consideró número de copas ingeridas al mes

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

TABLA 3. ANALISIS BIVARIADO ENTRE LA OCUPACION DEL PADRE TRES AÑOS PREVIOS AL EMBARAZO DE LA MADRE Y LA PRESENCIA DE LEUCEMIA AGUDA EN EL NIÑO

	Casos	Controles	RM	IC 95%
Técnicos y profesionales de nivel medio	2	4	1.20	0.08,12.08
Trabajadores de los servicios personales y vendedores de comercios y mercados	1	0	4.33*	0.18,274.85
Oficiales, operarios y artesanos de artes mecánicas y otros oficios	6	8	1.80	0.32,10.28
Operadores de instalaciones y maquinarias y montadores	3	4	1.80	0.19,15.42
Trabajadores no calificados	4	8	1.20	0.18,7.65
No trabajaron	4	8	1.20	0.18,7.65

* Razón de momios corregida

TABLA 4. ANALISIS BIVARIADO ENTRE LA OCUPACION DEL PADRE DURANTE EL EMBARAZO DE LA MADRE Y LA PRESENCIA DE LEUCEMIA AGUDA EN EL NIÑO

	Casos	Controles	RM	IC 95%
Técnicos y profesionales de nivel medio	2	5	0.72	0.05, 6.97
Trabajadores de los servicios personales y vendedores de comercios y mercados	2	2	1.80	0.10, 31.36
Oficiales, operarios y artesanos de artes mecánicas y otros oficios	7	8	1.58	0.28, 9.08
Operadores de instalaciones y maquinarias y montadores	2	7	0.51	0.04, 4.58
Trabajadores no calificados	6	8	1.35	0.23, 8.06
No trabajaron	2	4	0.90	0.06, 9.44

TABLA 5. ANALISIS BIVARIADO ENTRE LA OCUPACION DEL PADRE TRES AÑOS PREVIOS AL DIAGNOSTICO DE LA LEUCEMIA AGUDA EN EL NIÑO

	Casos	Controles	RM	IC 95%
Técnicos y profesionales de nivel medio	2	4	1.10	0.07, 11.20
Trabajadores de los servicios personales y vendedores de comercios y mercados	1	2	1.10	0.02, 26.07
Oficiales, operarios y artesanos de artes mecánicas y otros oficios	7	7	2.20	0.40, 12.61
Operadores de instalaciones y maquinarias y montadores	3	6	1.10	0.13, 8.32
Trabajadores no calificados	5	7	1.57	0.25, 9.76
No trabajaron	2	6	0.73	0.05, 6.55

TABLA 6. ANALISIS BIVARIADO ENTRE LA OCUPACION DE LA MADRE TRES AÑOS PREVIOS AL EMBARAZO Y LA PRESENCIA DE LEUCEMIA AGUDA EN EL NIÑO

	Casos	Controles	RM	IC 95%
Técnicos y profesionales de nivel medio	1	3	1.22	0.02, 18.72
Trabajadores de los servicios personales y vendedores de comercios y mercados	1	1	3.67	0.04, 300.56
Trabajadores no calificados	5	4	4.58	0.70, 30.24
No trabajaron	14	26	1.97	0.58, 7.21

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

TABLA 7. ANALISIS BIVARIADO ENTRE LA OCUPACION DE LA MADRE DURANTE EL EMBARAZO Y LA PRESENCIA DE LEUCEMIA AGUDA EN EL NIÑO

	Casos	Controles	RM	IC 95%
Técnicos y profesionales de nivel medio	1	3	1.67	0.02, 31.44
Trabajadores de los servicios personales y vendedores de comercios y mercados	2	2	5.0	0.24, 88.82
Trabajadores no calificados	5	3	8.33	0.91, 82.32
No trabajaron	14	33	2.21	0.48, 13.08

TABLA 8. ANALISIS BIVARIADO ENTRE LA OCUPACIÓN DE LA MADRE TRES AÑOS ANTES DEL DIAGNOSTICO DE LEUCEMIA AGUDA EN EL NIÑO

	Casos	Controles	RM	IC 95%
Profesionales científicos e intelectuales	1	4	2.50	0.03, 215.50
Técnicos y profesionales de nivel medio	1	1	10.0	0.06, 860.49
Trabajadores de los servicios personales y vendedores de comercios y mercados	3	4	7.50	0.40, 431.99
Trabajadores no calificados	6	7	8.57	0.71, 432.73
No trabajaron	15	35	4.29	0.51, 198.19

TABLA 9. ANALISIS BIVARIADO ENTRE LA ACTIVIDAD ECONOMICA DEL PADRE TRES AÑOS PREVIOS AL EMBARAZO DE LA MADRE Y LA PRESENCIA DE LEUCEMIA AGUDA EN EL NIÑO

	Casos	Controles	RM	IC 95%
Agricultura, ganadería, caza y actividades de servicios conexas	1	1	2.67	0.03, 235.0
Explotación de otras minas y canteras	1	0	4.50*	0.17, 294.29
Fabricación de otros productos minerales no metálicos	1	0	4.50*	0.17, 294.29
Fabricación de vehículos automotores, remolques y semirremolques	2	1	5.33	0.18, 352.99
Fabricación de muebles	1	0	4.50*	0.17, 294.29
Construcción	4	5	2.13	0.23, 20.76
Comercio al por menor, excepto el comercio de vehículos automotores y bicicletas, reparación de enseres domésticos	3	5	1.60	0.15, 17.02
Transporte por vía terrestre	3	2	4.0	0.27, 66.15
Transporte por vía aérea	1	0	4.50*	0.17, 294.29
Otras actividades de servicios	1	0	4.50*	0.17, 294.29
No trabajaron	4	8	1.33	0.16, 12.11

* Razón de momios corregida

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA 10. ANALISIS BIVARIADO ENTRE LA ACTIVIDAD ECONOMICA DEL PADRE DURANTE EL EMBARAZO DE LA MADRE Y LA PRESENCIA DE LEUCEMIA AGUDA EN EL NIÑO

	Casos	Controles	RM	IC 95%
Agricultura, ganadería, caza y actividades de servicios conexas	2	1	5.33	0.18, 352.99
Extracción de petróleo crudo y gas natural	1	0	4.50*	0.17, 294.29
Explotación de otras minas y canteras	1	0	4.50*	0.17-294.29
Fabricación de sustancias y productos químicos	2	1	5.33	0.18, 352.99
Fabricación de otros productos minerales no metálicos	1	0	4.50*	0.17, 294.29
Fabricación de muebles	1	0	4.50*	0.17, 294.29
Suministro de electricidad, gas y agua caliente	1	5	1.53	0.01, 9.44
Construcción	3	0	9.0*	0.55, 491.08
Venta, mantenimiento y reparación de vehículos automotores y motocicletas, venta al por menor de combustible para automotor	1	1	2.67	0.03, 235.0
Comercio al por menor, excepto el comercio de vehículos automotores y bicicletas, reparación de enseres domésticos	4	7	1.52	0.18, 14.06
Hoteles y restaurantes	1	0	4.50*	0.17, 294.29
Transporte por vía terrestre	2	6	0.89	0.06, 10.71
Transporte por vía aérea	1	0	4.50*	0.17, 294.29
No trabajaron	2	3	1.78	0.10, 25.60

* Razón de momios corregida

TABLA 11. ANALISIS BIVARIADO ENTRE LA ACTIVIDAD ECONOMICA DEL PADRE DURANTE LOS TRES AÑOS PREVIOS AL DIAGNOSTICO DE LEUCEMIA AGUDA EN EL NIÑO

	Casos	Controles	RM	IC 95%
Agricultura, ganadería, caza y actividades de servicios conexas	2	0	8.0*	0.38,470.99
Extracción de petróleo crudo y gas natural	2	0	8.0*	0.38,470.99
Elaboración de productos alimenticios y bebidas	1	1	3.50	0.03, 313.16
Fabricación de sustancias y productos químicos	1	0	5.33*	0.18, 352.99
Fabricación de otros productos minerales no metálicos	1	0	5.33*	0.18, 352.99
Fabricación de muebles	1	1	3.50	0.03, 313.16
Construcción	3	1	10.50	0.42, 627.99
Venta, mantenimiento y reparación de vehículos automotores y motocicletas, venta al por menor de combustible para automotor	1	2	1.75	0.02, 53.25
Comercio al por menor, excepto el comercio de vehículos automotores y bicicletas, reparación de enseres domésticos	3	5	2.10	0.16, 32.92
Hoteles y restaurantes	1	0	5.33*	0.18, 352.99
Transporte por vía terrestre	3	4	2.63	0.19, 42.25
Servicios sociales y de Salud	1	6	0.58	0.01, 14.46
No trabajaron	4	7	2.0	0.20, 28.14

* Razón de momios corregida

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

TABLA 12. ANALISIS BIVARIADO ENTRE LA ACTIVIDAD ECONOMICA DE LA MADRE TRES AÑOS PREVIOS AL EMBARAZO Y LA PRESENCIA DE LEUCEMIA AGUDA EN EL NIÑO

	Casos	Controles	RM	IC 95%
Fabricacion de productos elaborado de metal, excepto maquinaria y equipo	1	0	6.50*	0.24, 412.09
Comercio al por mayor y en comisión, excepto el comercio de vehiculos automotores y motocicletas	1	0	6.50*	0.24, 412.09
Comercio al por menor, excepto el comercio de vehiculos automotores y motocicletas	3	6	2.00	0.20, 19.46
Hoteles y restaurantes	1	0	6.50*	0.24, 412.09
Servicios sociales y de salud	1	4	1.0	0.02, 17.50
Otras actividades de servicios	2	1	8.0	0.28, 509.99
Hogares privados con servicio domestico	1	4	1.0	0.02, 17.50
No trabajaron	14	25	2.24	0.48, 14.26

* Razon de momios corregida

TABLA 13. ANALISIS BIVARIADO ENTRE LA ACTIVIDAD ECONOMICA DE LA MADRE DURANTE EL EMBARAZO Y LA PRESENCIA DE LEUCEMIA AGUDA EN EL NIÑO

	Casos	Controles	RM	IC 95%
Elaboracion de productos alimenticios y bebidas	1	0	13.0*	0.39, 823.32
Fabricacion de sustancias y productos quimicos	1	1	12.0	0.08, 101.94
Comercio al por menor, excepto el comercio de vehiculos automotores y motocicletas	4	3	16.0	0.92, 850.97
Hoteles y restaurantes	1	0	13.0*	0.39, 823.32
Servicios sociales y de salud	1	5	2.40	0.03, 203.79
Hogares privados con servicio domestico	1	3	4.0	0.04, 339.49
No trabajaron	14	33	5.09	0.62, 232.91

* Razon de momios corregida

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

TABLA 14. ANALISIS BIVARIADO ENTRE LA ACTIVIDAD ECONOMICA DE LA MADRE DURANTE LOS TRES AÑOS PREVIOS AL DIAGNOSTICO DE LEUCEMIA AGUDA EN EL NIÑO

	Casos	Controles	RM	IC 95%
Elaboración de productos alimenticios y bebidas	1	1	6.0	0.04, 547.50
Fabricación de sustancias y productos químicos	1	0	7.0*	0.20, 470.32
Comercio al por menor, excepto el comercio de vehículos automotores y motocicletas	3	6	3.0	0.17, 183.28
Servicios sociales y de salud	1	6	1.0	0.01, 91.43
Hogares privados con servicio doméstico	3	5	3.6	0.19, 219.89
No trabajaron	16	35	2.74	0.29, 133.93

* Razón de momios corregida

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA 15. ANALISIS BIVARIADO ENTRE LA EXPOSICIÓN A SUSTANCIAS QUÍMICAS Y AGENTES FÍSICOS EN EL PADRE TRES AÑOS PREVIOS AL EMBARAZO, DURANTE EL EMBARAZO Y DURANTE LOS TRES AÑOS PREVIOS AL DIAGNOSTICO DE LEUCEMIA AGUDA EN EL NIÑO

		Casos	Controles	RM	IC 95%
Plaguicidas	Antes del embarazo	1	0	5.11*	0.23, 314.29
	Durante el embarazo	2	0	6.55*	0.44, 357.53
	Antes del diagnóstico	3	0	9.78*	0.77, 502.71
Hidrocarburos	Antes del embarazo	8	0	2.20*	0.54, 8.95
	Durante el embarazo	7	13	1.24	0.32, 4.67
	Antes del diagnóstico	8	10	2.10	0.51, 8.58
Metales	Antes del embarazo	5	3	4.58	0.67, 35.03
	Durante el embarazo	3	4	1.73	0.21, 12.24
	Antes del diagnóstico	3	4	1.97	0.23, 14.48
Maderas	Antes del embarazo	1	0	5.11*	0.23, 314.29
	Durante el embarazo	1	0	4.36*	0.20, 267.90
	Antes del diagnóstico	1	0	4.89*	0.22, 301.19
Agentes biológicos	Antes del embarazo	-	-	-	-
	Durante el embarazo	1	2	1.15	0.02, 24.46
	Antes del diagnóstico	1	2	1.31	0.02, 28.29

* Razón de momios corregida

TABLA 16. ANALISIS BIVARIADO ENTRE LA EXPOSICIÓN A SUSTANCIAS QUÍMICAS Y AGENTES FÍSICOS EN LA MADRE TRES AÑOS PREVIOS AL EMBARAZO, DURANTE EL EMBARAZO Y DURANTE LOS TRES AÑOS PREVIOS AL DIAGNOSTICO DE LEUCEMIA AGUDA EN EL NIÑO

		Casos	Controles	RM	IC 95%
Hidrocarburos	Antes del embarazo	1	0	4.93*	0.23, 298.70
	Durante el embarazo	1	2	1.16	0.02, 23.20
	Antes del diagnóstico	1	0	4.46*	0.21, 272.06
Agentes biológicos	Antes del embarazo	1	2	1.32	0.02, 27.15
	Durante el embarazo	-	-	-	-
	Antes del diagnóstico	-	-	-	-

* Razón de momios corregida

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

TABLA 17. ANALISIS BIVARIADO ENTRE LOS NIVELES DE EXPOSICIÓN OCUPACIONAL A CANCERIGENOS EN EL PADRE DE ACUERDO AL INDICE PROPUESTO Y LA PRESENCIA DE LEUCEMIA.

	NIVEL DE EXPOSICION	CASOS		CONTROLES		R.M.	I.C. 95%
		N	%	N	%		
PREVIO AL EMBARAZO	Alto	16	53	10	16	6.40	1.93-21.62
	Bajo	9	30	36	57		
DURANTE EL EMBARAZO	Alto	12	40	4	6	9.62	2.33-46.70
	Bajo	13	43	42	67		
PREVIO AL DIAGNOSTICO	Alto	16	53	6	10	10.67	2.92, 41.06
	Bajo	10	33	40	63		

TABLA 18. ANALISIS BIVARIADO ENTRE LOS NIVELES DE EXPOSICIÓN OCUPACIONAL A CANCERIGENOS EN LA MADRE DE ACUERDO AL INDICE PROPUESTO Y LA PRESENCIA DE LEUCEMIA.

	NIVEL DE EXPOSICION	CASOS		CONTROLES		R.M.	I.C. 95%
		N	%	N	%		
PREVIO AL EMBARAZO	Alto	4	13	2	3	5.55	0.72-63.86
	Bajo	22	73	61	97		
DURANTE EL EMBARAZO	Alto	1	3	2	3	1.21	0.02-24.38
	Bajo	25	83	61	97		
PREVIO AL DIAGNOSTICO	Alto	1	3	0	0	4.92*	0.24-294.86
	Bajo	25	83	63	100		

*Razón de momios corregido

TABLA 19. ANALISIS DE REGRESION LOGÍSTICA ENTRE LOS NIVELES DE EXPOSICION ALTO A CANCERIGENOS DEL PADRE DE ACUERDO AL INDICE PROPUESTO Y LA PRESENCIA DE LEUCEMIA EN EL NIÑO INDICE, AJUSTADOS POR LAS VARIABLES DE CONTROL.

PERIODO	R.M.	IC 95%
Nivel de exposición alto previo embarazo de la madre	15.61	2.14, 113.71
Nivel de exposición alto durante el embarazo de la madre	12.98	1.73, 97.14
Nivel de exposición alto previo al diagnóstico	14.23	2.18, 92.91

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

TABLA 20. ANALISIS DE REGRESION LOGÍSTICA ENTRE LOS NIVELES DE EXPOSICION ALTO A CANCERIGENOS DE LA MADRE DE ACUERDO AL INDICE PROPUESTO Y LA PRESENCIA DE LEUCEMIA EN EL NIÑO INDICE, AJUSTADOS POR LAS VARIABLES DE CONTROL.

PERIODO	R.M.	IC 95%
Nivel de exposición alto previo embarazo de la madre	14.72	1.06, 202.76
Nivel de exposición alto durante el embarazo de la madre	1.88	0.17, 201.13
Nivel de exposición alto previo al diagnóstico	-	-

ANEXOS

CONSTRUCCION Y VALIDACION DEL INDICE DE MEDICIÓN PARA EXPOSICIÓN OCUPACIONAL A CANCERÍGENOS

1. Construcción del cuestionario.

Esta construcción se realizó con la inclusión de aquellos indicadores que la literatura menciona como determinantes de la exposición laboral a cancerígenos. De esta forma, el cuestionario quedó conformado por un total de 39 reactivos agrupados en cuatro secciones. En la primera sección, se exploran los datos referentes a la empresa. La segunda sección exploraba las características propias del puesto de trabajo, incluyendo la descripción de las actividades. La tercera sección describía el equipo de protección personal. La cuarta era la más extensa de todas y contenía preguntas concretas sobre las características de cada una de las sustancias a las que estaba expuesto el trabajador, tales como el estado físico, el grado de contacto, frecuencia y duración de la exposición. Dicho cuestionario lo aplicó a los trabajadores que conformaban la muestra para esta etapa de validación, sin entrar por ningún motivo al proceso de trabajo.

2. Recolección de la muestra.

Se tomaron nueve industrias que por su actividad económica fueron clasificadas por consenso del grupo de investigación, considerando la rama industrial, los procesos y las materias primas involucradas. El grupo catalogó tres empresas como de probable bajo riesgo para cáncer: una planta de lavado, una planta preparadora de alimentos y una empresa de teñido de telas, (sin anilinas); tres de probable mediano riesgo: una metal mecánica fabricante de asientos para automóvil, una empresa fabricante de empaques de cartón y plástico y una empresa fabricante de artículos para bebé, y por último, tres empresas de probable alto riesgo: dos de reproducciones gráficas y otra fabricante de muebles de madera. De cada empresa se seleccionaron entre cinco y siete trabajadores, reuniendo un total de cincuenta y dos, los cuales fueron seleccionados de diversas áreas con el fin de representar los diferentes puestos que involucraban los procesos. A cada uno de estos trabajadores se les realizó de manera independiente por un especialista en Medicina del Trabajo, un reconocimiento sensorial del ambiente de trabajo con énfasis en el puesto específico. Un reconocimiento sensorial consiste en la identificación cualitativa de agentes físicos, químicos, biológicos y ergonómicos en un área de trabajo a través de los órganos de los sentidos del investigador y para efectos del presente estudio, esta información se registró en un formato elaborado para este fin. Posteriormente, el especialista de acuerdo a su criterio y basado en el reporte del reconocimiento sensorial, clasificó los puestos de trabajo de cada trabajador en las categorías de exposición alta, moderada y baja a cancerígenos. Por otra parte, se capacitó a dos enfermeras generales para llevar a cabo la aplicación de los cuestionarios antes referidos a cada uno de los trabajadores incluidos. Ninguno de los participantes en estas actividades conocía el resultado que obtenía el otro.

3. Análisis por el experto.

Un médico experto en toxicología de sustancias cancerígenas, con especialidad en Medicina del Trabajo, 25 años ejerciendo la especialidad y con 10 años de experiencia en cáncer ocupacional, revisó los reportes del reconocimiento sensorial y los cuestionarios de cada trabajador en forma independiente y en dos ocasiones con una diferencia de quince días entre cada revisión. En cada una de las revisiones, el experto emitió una calificación para cada reconocimiento sensorial y cada cuestionario de acuerdo a su criterio, caracterizándolos en alta, moderada y baja exposición a cancerígenos, obteniéndose así para cada trabajador, cuatro calificaciones del experto, las cuales fueron dos del reconocimiento sensorial y dos del cuestionario.

4. Concordancia intraobservador e Interobservador.

Para medir la consistencia del experto, se determinó la concordancia de los resultados obtenidos de la primera y segunda revisión de los reportes del reconocimiento sensorial, así como de la primera y segunda revisión de los cuestionarios, calculándose el valor de kappa ponderado, en los que se obtuvieron valores de 0.973 y 0.806 respectivamente. De igual forma se calculó la concordancia de los resultados del reconocimiento sensorial emitido por el especialista en Medicina del Trabajo, comparándose con los resultados de la primera y segunda revisión del reconocimiento sensorial realizadas por el experto y los resultados de la primera y segunda revisión del cuestionario también realizadas por el experto, obteniéndose valores de kappa ponderado de 0.809, 0.807, 0.675 y 0.724 respectivamente. Por lo anterior, se observa que la medición más consistente fue la primera revisión del reconocimiento sensorial realizada por el experto (kappa = 0.809) por lo que se tomó esta medición como el estándar de oro para determinar la validez del índice que se propone.

5. Calculo del índice de exposición.

Se elaboró un índice para la evaluación de la exposición laboral a cancerígenos, tomando los siguientes indicadores:

- a) Tipo de rama industrial
- b) Tipo de puesto específico
- c) Uso de equipo de protección personal
- d) Uso o contacto con agentes cancerígenos
- f) Frecuencia de la exposición (horas al día)
- g) Intensidad de la exposición o grado de contacto.

A cada uno de estos indicadores se les ponderó con un valor de acuerdo al riesgo que implicaba para la exposición a agentes cancerígenos:

- a) Tipo de rama industrial. Para las actividades industriales que las Evaluaciones de Carcinogenicidad en Humanos realizada por la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC) (51) considera como de riesgo para el desarrollo de cáncer, se le otorgó un valor de 1 (uno) y las que no se reportan como tal, se le dio un valor de cero

- b) Tipo de puesto específico. Se ponderó de acuerdo al cargo que ocupa dentro de su ambiente de trabajo, otorgando un valor de 1 si era trabajador de oficinas, 2 si era un supervisor del área de exposición, 3 si era un trabajador involucrado directamente en el proceso y por lo tanto, directamente expuesto.
- c) Uso de equipo de protección personal. Se otorgó un valor de 0 si utilizaba el equipo de protección personal adecuado al agente al que se exponía, 1 si se utilizaba equipo de protección personal, pero no el adecuado para el agente y 2 si no utilizaba equipo de protección personal específico para el agente al que se exponía.
- d) Exposición a agentes cancerígenos. Para este indicador, se tomó las Evaluaciones de Carcinogenicidad en Humanos realizado por la IARC (51), de tal manera que cada sustancia reportada por el trabajador, fue ubicada en cada categoría propuesta por esta evaluación. A cada categoría, se le otorgó una ponderación:
 Grupo 1: cancerígeno comprobado (5)
 Grupo 2A: Probable cancerígeno en humanos (4)
 Grupo 2B: Posible cancerígeno en humanos (3)
 Grupo 3: No puede ser clasificado como cancerígeno en humanos. (2)
 Grupo 4: Probablemente no es cancerígeno (1)
 Se desconoce: Sustancias en las que se ignora su composición (1)
- e) Frecuencia de exposición al día. Se midió de acuerdo a las horas de exposición efectiva diaria reportada por el trabajador. Se ponderó multiplicando por una constante de 0.2 cada hora, con la finalidad de ser más fácil el manejo de cifras pequeñas al momento de hacer el cálculo del índice.
- f) Intensidad de la exposición o grado de contacto. Se otorgó un valor para los agentes químicos de:
1. Cuando no existía ningún contacto con la sustancia.
 2. Si el contacto era a través del olfato pero no el trabajador no manipulaba la sustancia
 3. Cuando el trabajador percibía el olor de la sustancia y además la manipulaba directamente con sus manos.

Para los agentes físicos tales como las radiaciones ionizantes, se asignó un valor de 3 siempre que estuvieran presentes en el proceso donde se desempeñaba el trabajador.

Se obtuvo un índice de exposición (IE) usando la siguiente fórmula:

$$IE = a + b + c + \sum dfg$$

Cada uno de los elementos de la fórmula tiene los siguientes significados:

- a) Tipo de rama industrial
- b) Tipo de puesto específico
- c) Uso de equipo de protección personal
- d) Uso o contacto con agentes cancerígenos
- e) Duración de la exposición en años
- f) Frecuencia de la exposición (horas al día)
- g) Intensidad de la exposición o grado de contacto.

En la fórmula, se sumó los valores otorgados a la rama industrial (a), el tipo de puesto (b), el uso del equipo de protección personal (c); más el resultado de la sumatoria de la multiplicación de los valores para cada agente (d) al que se exponía por la frecuencia de la exposición (e), e intensidad o contacto (f). La finalidad de sumar los tres primeros elementos fue para no anular el efecto que podría haber con alguna exposición cuando alguno de los valores de a, b y c fuera cero (por ejemplo, utilizar el equipo de personal adecuado), mientras que los elementos d, e y f dependen el uno del otro por referirse a cada agente al que se estuvo expuesto, buscando la interacción entre todos ellos. Este índice únicamente se aplicaba con la información contenida en los cuestionarios.

6. Validez del instrumento.

Para medir la validez, se calculó la sensibilidad, especificidad y la razón de probabilidad de los resultados de las revisiones del cuestionario por el experto utilizando como estándar de oro los resultados de la revisión del reconocimiento sensorial también realizada por el experto, encontrándose que la mayor sensibilidad, especificidad y razón de probabilidad se presenta en los niveles alto y bajo:

	Primera revisión del cuestionario			Segunda revisión del cuestionario		
	Alta	Mod	Baja	Alta	Mod	Baja
Sensibilidad	0.87	0.80	0.87	0.75	1.00	0.93
Especificidad	0.97	0.80	0.94	1.00	0.90	1.00
Razón de probabilidad	38.04	7.20	15.96	68.18	10.0	46.50

Se entendió por sensibilidad, la capacidad del instrumento para detectar la exposición cuando está presente y especificidad como la capacidad del instrumento para identificar correctamente la ausencia de la exposición (52). La proporción que expresa que tan bien se predice la ausencia o presencia de una exposición se conoce como valores predictivos positivo y negativos respectivamente, pero actualmente se recomienda más el uso de las razones de probabilidad las cuales permiten estimar los valores predictivos (53)

Para poder identificar cual era el mejor punto de corte del índice de exposición para clasificar las mediciones en bajo, moderado y alto, se construyó la

siguiente tabla, la cual muestra en el primer renglón, los valores obtenidos con la aplicación del índice de exposición para cada uno de los cuestionarios de los trabajadores del estudio. En la primer columna, se muestra la calificación otorgada por el experto a cada una de las revisiones del reconocimiento sensorial de esos mismos trabajadores, de tal manera que en cada una de las celdas, los números representan aquellos trabajadores que concordaban entre ambas mediciones.

Calificación del experto	Puntaje del cuestionario														
	0-0	5-0	10-0	15-0	20-0	25-0	30-0	35-0	40-0	45-0	50-0	55-0	60-0	65-0	>70
Alto	4	9	14	19	24	29	34	39	44	49	54	59	64	69	
Moderado		7		1	2	1	2				1			2	3
Bajo	10	9	5	5	2	1									

Partiendo de esta tabla, se observa que a través del puntaje del cuestionario y su concordancia con el estándar de oro (calificación del experto), el punto donde más se discrimina la exposición alta es por arriba de 25. Lo mismo ocurre con el nivel de exposición bajo, donde se observa que el punto de corte es por debajo de 25. Sin embargo, también se identifica que el nivel de exposición moderado presenta valores dispersos, de tal manera que el índice no es capaz de discriminar a un trabajador en este nivel de exposición.

Lo anterior se confirma al calcular la sensibilidad, especificidad y razón de probabilidad obteniendo valores aceptables al comparar el nivel de exposición alto con el bajo, siendo el mejor punto de corte >25 para alto y < 15 para bajo, pero valores poco aceptables al comparar moderado y bajo, así como alto y moderado, independientemente del punto de corte que se utilice.

Niveles de exposición	Alto (A) y bajo (B)				Moderado (M) y bajo (B)				Alto (A) y moderado (M)									
	A	B	A	B	M	B	M	B	M	B	A	M						
Puntos de corte	>25	<15	>25	<10	>25	<5	>25	<10	>25	<15	>25	<20	>25	<5	>25	<10	>25	<20
Sensibilidad	1.00		1.00		1.00		0.30		0.30		0.20		1.00		1.00		1.00	
Especificidad	0.96		0.95		0.32		0.61		0.77		0.93		0.83		0.60		0.50	
Razón de probabilidad	25.00		20.00		1.49		0.78		1.36		3.33		6.25		2.5		2.00	

Por lo anterior, se identifica que el nivel de corte ideal para comparar el nivel de exposición alto con nivel de exposición bajo es >25 y <15 para bajo. Se observa que para la comparación de los niveles moderado con bajo y alto con moderado, ningún nivel de corte es bueno, a excepción de la comparación de alto con >15 y moderado de 5-15, pero con el inconveniente de que en este punto de corte para el nivel de exposición moderado, se encontraron muchos niveles de exposición que serían clasificados en bajo.

Al hacer la unión de los niveles de exposición con diferentes puntos de corte, se observa que la combinación más discriminadora es unir exposición moderada con bajo, con un punto de corte en 25, tal como se observa en la siguiente tabla:

	Nivel de corte a 25		Nivel de corte a 15	
	Alto + moderado contra bajo	Alto contra bajo + moderado	Alto + moderado contra bajo	Alto contra moderado + bajo
Sensibilidad	0.50	1.00	0.65	1.00
Especificidad	0.96	0.93	0.75	0.70
Razón de probabilidad	10.00	16.66	2.60	3.44

Por lo anterior, resultó conveniente unir los niveles bajo con moderado con un punto de corte en 25, siendo catalogados aquellos trabajadores como altamente expuestos quienes obtienen una calificación a través del índice de más de 25.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN