

11290



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS  
MEDICAS, ODONTOLOGICAS Y DE LA SALUD  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

NIVEL DE EXPOSICION OCUPACIONAL DEL PADRE A  
AGENTES CANCERIGENOS COMO UN FACTOR ASOCIADO  
A LA PRESENCIA DE LEUCEMIA AGUDA EN SU HIJO

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
**MAESTRO EN CIENCIAS EN EL CAMPO DE  
CONOCIMIENTO DE LAS CIENCIAS DE LA SALUD Y  
CAMPO DE ESTUDIO PRINCIPAL EN EPIDEMIOLOGIA**  
P R E S E N T A :  
**DR. MANUEL CARLOS ORTEGA ALVAREZ**



TUTOR: D. EN C. JUAN MANUEL MEJIA ARANGURE

**IMSS** MEXICO, D. F.

2005

m346738



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES Y ENSEÑANZA DE QUÍMICA  
LIBRERÍA DE QUÍMICA



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MEDICAS,  
ODONTOLOGICAS Y DE LA SALUD

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**NIVEL DE EXPOSICION OCUPACIONAL DEL PADRE A AGENTES CANCERIGENOS  
COMO UN FACTOR ASOCIADO A LA PRESENCIA DE LEUCEMIA AGUDA EN SU HIJO**

Tesis que para obtener el grado de: Maestro en Ciencias en el Campo de Conocimiento de las Ciencias de la Salud y Campo de Estudio Principal en Epidemiología presenta el:

Dr. Manuel Carlos Ortega Alvarez

Tutor: D. en C. Juan Manuel Mejía Aranguré

México D.F. 2005

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.  
NOMBRE: Manuel C Ortega Alvarez  
FECHA: 10 06 05  
FIRMA:

**Colaboradores:**

Bernaldez-Ríos R, Benítez-Aranda H, Fajardo-Gutiérrez A, Flores-Aguilar H, Juan-Shun L, Mancilla-Arenas M, Medina-Sansón A, Flores-Lujano J, Ortega-Balderas L, Ortiz-Fernández A, Paredes-Aguilera R, Palma-Padilla V, Perales-Arroyo A, Pérez-Saldivar ML, Pérez-Vera P, Robles-Pérez E, Rodríguez-Rivera MJ, Rodríguez-Zepeda MC, Romero-Guzmán L.

**Instituciones y Hospitales que colaboraron a través de sus directivos, Jefaturas de Educación e Investigación y Servicios de Pediatría:**

- Instituto Mexicano del Seguro Social

Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Hospital de General del Centro Médico La Raza

HGZ 32 "Villa Coapa", HGZ 27 "Tlatelolco" HGR 72 "Gustavo Baz",

HGR 25 "Zaragoza", HGR 1 "Gabriel Mancera"

- Secretaría de Salud

Hospital Infantil de México

Instituto Nacional de Pediatría

Hospital General "Manuel Gea González"

Hospital Juárez del Centro

Hospital Pediátrico de San Juan de Aragón (Gobierno del D.F.)

## INDICE

1 AGRADECIMIENTOS	5
2 FUENTES DE FINANCIAMIENTO	6
3 RESUMEN	7
4 INTRODUCCIÓN	8
5 ANTECEDENTES	9
6 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
7 HIPÓTESIS	18
8 OBJETIVOS	18
9 JUSTIFICACIÓN	19
10 METODOLOGÍA	
10.1 Diseño	20
10.2 Criterios de inclusión y de exclusión.	20
10.3 Población	21
10.4 Tamaño de muestra	21
10.5 Descripción de modelo conceptual	22
10.6 Variables	24
10.7 Definición de variables	24
11 ESTANDARIZACIÓN Y VALIDACIÓN DE INSTRUMENTOS	33
12 HOSPITALES FUENTE DE LOS CASOS Y CONTROLES	33
13 RECOLECCIÓN DE LOS DATOS	34
14 PLAN DE ANÁLISIS	35
15 ASPECTOS ÉTICOS	36
16 RESULTADOS	37
17 DISCUSIÓN	44
18 TABLAS	56
19 REFERENCIAS	86
20 ANEXOS	95

## 1. AGRADECIMIENTOS

En la medida que los retos son mayores, me es más claro lo indispensable que es contar con el apoyo de Instituciones y personas, pero especialmente con la dirección y sustento de Dios.

Al Instituto Mexicano del Seguro Social y a la Universidad Nacional Autónoma de México, por el privilegio y la oportunidad de ser uno de sus integrantes.

Al Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas Odontológicas y de la Salud y a cada uno de sus integrantes, por su profesionalismo y amabilidad para ser los facilitadores de este proceso.

A cada uno de los integrantes de la Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica del Hospital de Pediatría, por compartir conmigo este tiempo.

A los trabajadores de este país y a sus hijos por ser la razón de ser de esta investigación.

Al Dr. Víctor Hugo Borja Aburto, por su gran apoyo pero especialmente por su confianza.

A todos mis amigos que con sus oraciones me han sostenido durante todo este tiempo.

A Marilú, Janet, Luisa, Mary y Vero por su apoyo especialmente en los momentos de mayor trabajo.

A mi tutor y mi mejor amigo, Juan Manuel por su paciencia y guía, pero sobre todo su amistad.

A Yelis por el maravilloso regalo recibido en su preciosa hija y por su impresionante cuidado en oración.

A Paco por sus consejos y palabras de aliento, por todo lo que me ha equipado para enfrentar la vida.

A mis queridos hermanos: Moy, David, Dany y Luzmita por enseñarme lo que es el amor.

A mis preciosos padres Manuel y Luzma por darme la vida y darme su vida.

A mis amados hijos: Bruno Asaf y Carlos Uriel, por ser el motor para mi vida.

A mi preciosa esposa, por su apoyo incondicional y por ser el regalo más maravilloso que me ha dado Dios

A ti que creaste todas las cosas. A ti que dejaste en tus obras las señales de tu sabiduría y de tu poder. A ti que diste a los hombres una inteligencia y les permitiste descubrir algunos de los secretos de tu creación. A ti que te revelaste y hablaste por tu Hijo hecho hombre, que hablaste y hablas aún en la Biblia, libro vivo. A ti que ofreces aún a los hombres tu gracia y tu salvación, a pesar de la indiferencia y el desprecio del mundo, pese a la muerte de tu Hijo. ¡A ti, oh Dios, sea honra y agradecimiento!

## 2. FUENTES DE FINANCIAMIENTO

El presente trabajo se realizó gracias al financiamiento de las siguientes instituciones:

Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología

- Financiamiento del proyecto a través del Fondo Sectorial CONACYT-SALUD 102 / A-1
- Beca para el aspirante al grado de marzo de 2003 a febrero de 2005

Instituto Mexicano del Seguro Social:

- Beca para el aspirante al grado de marzo de 2003 a febrero de 2005



### 3. RESUMEN

**Antecedentes.** Las leucemias agudas (LA) son los tipos de cáncer más frecuentes en la edad infantil. Existen evidencias en el mundo y en nuestro país de que la incidencia de las leucemias se está incrementando, desconociéndose las causas de este incremento. Varios factores se han asociado al desarrollo de las LA en los niños. Una de las fuentes más importantes de exposición a cancerígenos en los niños es la ocupación de sus padres, sin embargo los estudios realizados han mostrado resultados contradictorios, siendo una de sus principales limitaciones la caracterización de la exposición ocupacional a cancerígenos en los padres.

**Objetivo.** Determinar la asociación entre el grado de exposición ocupacional del padre a agentes cancerígenos y la presencia de leucemia aguda en su hijo.

**Material y métodos.** Diseño. Estudio de casos y controles prolectivo. Casos: niños de 0 a 15 años que tenían antecedente de hospitalización en unidades de referencia y con un diagnóstico confirmado por aspirado de médula ósea LA. Controles: niños hospitalizados por motivos quirúrgicos en hospitales de 2º nivel de atención sin diagnóstico de LA, pareados con los controles por edad, sexo e institución. Variable dependiente: Leucemia aguda. Variables independientes: ocupación del padre, nivel de exposición ocupacional del padre a cancerígenos. Descripción del estudio: se les aplicó un cuestionario validado para identificar antecedentes del niño y sus padres (heredofamiliares, sociodemográficos, personales patológicos y no patológicos) y la características de la ocupación y puestos de trabajo de los padres. Para determinar el contacto con los agentes cancerígenos se utilizó un índice de exposición. Plan de análisis: Se realizó un análisis simple, bivariado, estratificado y de regresión logística condicional. El análisis se hizo para cuatro periodos de vida: antes de la gestación, durante el embarazo y lactancia, y posterior al nacimiento del niño índice.

**Resultados.** Se estudiaron 193 casos y 193 controles. La exposición ocupacional del padre a agentes cancerígenos se asoció con el desarrollo de leucemia aguda. En el análisis de regresión logística se obtuvo para antes de la gestación del niño índice un OR de 1,68 (IC 90% 1.07-2.67), durante la gestación el OR fue de 1.91 (IC90% 1.21-3.06), durante la lactancia el OR fue de 2.06 (IC90% 1.27-3.36), después del nacimiento un OR de 2.13 (IC 90% 1.38-3.29) y en la exposición global el OR fue de 2.01 (IC 90% 1.16-3.48).

**Conclusión:** Le exposición ocupacional de los padres a agentes cancerígenos es un factor de riesgo para desarrollar leucemia aguda en sus hijos.

#### 4. INTRODUCCION

Las leucemias agudas (LA) son los tipos de cáncer más frecuentes en niños menores de 15 años (1,2); en la Ciudad de México representan alrededor del 40% de todas las neoplasias, mientras que en otros países representan entre el 30 y 34% (1,2). Actualmente hay una consistencia en reconocer que en diferentes partes del mundo la frecuencia de las LA se ha venido incrementando (3,4); en la Ciudad de México este fenómeno no ha sido la excepción, encontrándose un incremento importante en la incidencia de las leucemias agudas linfoblásticas (LAL) de 1982 a 1991 (5). Este incremento se ha reportado en diferentes delegaciones de la ciudad (6). En 1982 se reportó una tasa de incidencia de 7.75 por millón de niños menores de 15 años y para 1991 se alcanzó una tasa de 22.19 por millón, en niños menores de 15 años residentes del Distrito Federal (5); en datos del Seguro Social se encontró una frecuencia para el período de 1993-1994 de 34 por millón (7); para el período de 1996 a 1998 de 60.3 (8); los datos más recientes abarcaron del año 1996 al 2000, la tasa fue de 63.7 (9).

Las leucemias agudas se definen como un grupo de enfermedades monoclonales que se caracterizan por un crecimiento incontrolado de las formas celulares inmaduras de los componentes de la sangre llamados blastos (10). Dependiendo de la estirpe celular afectada se pueden diferenciar en leucemias agudas mieloblásticas, linfoblásticas o quedarse en una estirpe indiferenciada (11). En los niños entre dos y quince años la LAL es el tipo de LA más común, representando cerca del 85% de los casos, las leucemias agudas mieloblásticas (LAM) representan un poco más del 14% y las no diferenciadas ocupan el 0.8% (5).

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 un odds ratio (OR) de 1.93 (IC 95% 1.2-3.63); historia de abortos previa al nacimiento del niño índice OR 2.44 (1.06-5.68); nacer con peso mayor de 3,500 grs OR 2.21 (1.94-4.33); exposición a fertilizantes OR 4.73 (1.05-24.14); exposición a insecticidas OR 1.93 (1.05-3.56) y vivir cerca de cables de distribución eléctrica de alta tensión OR 2.63 (1.26-5.36) (12-14). Estos factores son similares a los reportados en la literatura (15).

A pesar de todos los factores descritos, no se conocen las causas del incremento de la incidencia de las leucemias agudas en la Ciudad de México, ni en el mundo por lo que la identificación de sus causas parece determinante para poder frenar este incremento en el número de casos. Una de las fuentes más importantes de contacto a sustancias cancerígenas en la niñez, es la ocupación de sus padres.

## 5. ANTECEDENTES

### 3.1 Factores de riesgo para el desarrollo de las leucemias agudas en niños.

En los reportes internacionales hay un gran número de factores ambientales que se ha propuesto, se encuentran relacionados con el desarrollo de la LA en niños. Dos revisiones publicadas en 1999 hablan de diferentes factores de riesgo asociados a la LA entre ellos el sexo, la edad, la raza, el nivel socioeconómico elevado, la radiación ionizante in útero, la radiación ionizante postnatal (terapéutica), peso al nacimiento mayor de 3500 grs, pérdidas fetales previas al embarazo, edad materna al embarazo mayor de 35 años, ser primogénito, tabaquismo previo y durante el embarazo, exposición ocupacional de los padres, infecciones postnatales, algunos alimentos, campos electromagnéticos, profilaxis en el recién nacido con vitamina K, uso postnatal de cloranfenicol, agentes de quimioterapia, consumo materno de alcohol durante el embarazo, exposición del niño a insecticidas, uso materno de drogas antes del embarazo, exposición de los padres a benceno, insecticidas y exposición a radón (16,17).

La exposición intra uterina a la radiación es de los únicos factores aceptados en la génesis de la LA en niños (18). De los factores que recientemente se han propuesto como asociados al desarrollo de la leucemia se encuentra la exposición a campos electromagnéticos (CEM). No obstante, los resultados no han sido consistentes y han generado una serie de controversias y críticas; se ha propuesto que la falta de asociación se puede deber a la presencia de diferentes sesgos, básicamente de selección y de medición (19). Otro factor que ha causado gran interés es la asociación de leucemia con el uso de vitamina K inyectada intramuscularmente. Si bien el riesgo de la enfermedad hemorrágica del recién nacido es mayor si se dejara de usar la vitamina K, comparándola con el riesgo de seguirla usando, es importante mantenerse investigando este tema ya que de demostrarse sus asociación con el cáncer infantil podría explicar hasta el 40% de los casos (20). Respecto al tabaquismo ha sido más consistente encontrar asociación con el tabaquismo previo al embarazo del niño índice y llama la atención que consistentemente hay más asociación con el tabaquismo paterno, que con el tabaquismo materno (21).

### 3.2 Ocupación de los Padres.

Durante años ha existido el debate si las exposiciones ocupacionales a cancerígenos de los padres pueden estar relacionadas con el riesgo de que sus hijos desarrollen leucemia; éste es un factor que tiene gran relevancia, ya que se puede considerar una de las mayores fuentes de exposición para el niño. La célula

pluripotencial hematopoyética puede ser más sensible al daño ambiental en los niños que en los adultos (22); 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 relación 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 (23). Por otro lado, Kwa *et al* en 1980, al realizar un estudio similar, no encontraron tal asociación (24). 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 *et al* en 1982, al analizar la exposición ocupacional del padre en el período pre y postnatal de su descendiente y la presencia de leucemia y tumor del sistema nervioso central del niño, no encontraron una asociación significativa (25).

Sin embargo, estos resultados no han sido consistentes. Van Steensel-Moll *et al*, 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 LAL (26). Así mismo Lowengart *et al*, encontraron asociaciones significativas con la presencia de leucemia en niños y la exposición ocupacional del padre posterior al nacimiento del niño a disolventes clorados (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) (27).

También 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 general (28).

Al evaluar la ocupación del padre por medio de una matriz de exposición laboral y asociándola con la presencia de LAL en el niño, Feingold *et al* encontraron que sólo se presentaron razones de momios elevadas pero que incluyeron a la unidad en padres expuestos a anilina (OR: 2.2, 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 (29). Por su parte Mc Kinney *et al*, al estudiar la ocupación de los padres por tipo de actividad y exposiciones laborales, encontraron 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 evidente estas asociaciones en la etapa postnatal (30).

Con respecto a las ocupaciones relacionadas a la actividad agropecuaria, Kirstensen *et al* encontraron una asociación con la exposición a plaguicidas y tumor de Willms, linfoma no Hodgkin y neuroblastoma, no así para cualquier tipo de leucemia (31).

Al analizar los diferentes artículos de revisión que se han escrito sobre el tema se identifica que las exposiciones que con mayor frecuencia se han asociado al desarrollo de cáncer infantil son la exposición paterna a pinturas, productos del petróleo, disolventes (especialmente hidrocarburos clorados), insecticidas y metales (32-34). Llama la atención que la ocupación de la madre ha sido menos estudiada y las asociaciones han sido también menos consistentes (32,34), por lo que se conocen poco las limitaciones de estos estudios (35).

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 (36). 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 clorados, 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 (33).

### 3.3 Limitaciones para estudiar la ocupación de los padres.

Las limitantes más importantes en los estudios que miden las exposiciones de la ocupación de los padres han sido errores de malaclasificación de la exposición, debido a que las técnicas para recolectar la información no han sido las más apropiadas (32,34) ya que en ausencia del padre, la información la tiene que brindar la madre, lo que genera sesgos en la recolección de datos (37). Además de que tampoco el trabajador en ocasiones conoce todas las sustancias a las que se encuentra expuesto (38). 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 (32-34); problema que no es fácil de resolver dado que las ocupaciones asociadas al cáncer infantil, también son muy poco frecuentes en la población general, lo que trae como consecuencia que los riesgos obtenidos sean inconsistentes y poco precisos (39).

De esta forma O'Leary *et al* (33) después de revisar 32 estudios concluyeron que el diseño de cohortes es mejor porque en la asociación de una ocupación específica con una enfermedad maligna, la exposición puede ser evaluada con más precisión. Por otro lado, Savitz *et al* (32) después de analizar los resultados de 24 estudios epidemiológicos de casos y controles publicados sobre la exposición ocupacional de los padres y su asociación con el desarrollo de cáncer en niños, recomiendan utilizar esta metodología con grandes tamaños de muestra y estandarizar la clasificación de la exposición para aumentar así la precisión de los resultados.

Ambas recomendaciones tienen sus propios inconvenientes. Por un lado no es posible hacer estudios de seguimiento, identificando industrias de riesgo y evaluar si los hijos de los trabajadores tienen una mayor frecuencia de cáncer, dado que esta es una enfermedad extraordinariamente rara, aparece un caso por cada 7000 niños, seguidos durante un año. Es evidente que ninguna empresa podría dar el número suficiente de población necesaria para su estudio. Por otro lado, dada la baja incidencia de la enfermedad, el diseño ideal para estudiar la causalidad del cáncer infantil, como lo recomienda Savitz es el estudio de casos y controles (39, 40). Sin embargo, una de las limitantes de los estudios de casos y controles, es que no puede identificar factores de muy baja frecuencia (40). Esto genera un problema metodológico muy serio, para poder conocer si realmente existe una asociación entre la ocupación paterna y el desarrollo de leucemia aguda (39).

Otra propuesta para mejorar la medición de la exposición a cancerígenos en la ocupación paterna, es el uso de cuestionarios, donde se sugiere que siempre se incluya la rama industrial, el puesto específico, las sustancias con las que está en contacto, el tipo de área en el que se encuentra, el uso de equipo de protección y el grado de contacto con las mismas, sin dejar de lado el tiempo que están expuestos y la antigüedad en el puesto (32,33). Esto no resuelve el problema metodológico antes citado.

Además los datos obtenidos de manera aislada por un interrogatorio convencional tienen los siguientes inconvenientes: Ocupación, puede llegar a ser genérica e inespecífica ya que la misma ocupación en diferentes sujetos puede tener diferentes exposiciones y de la misma manera, diferentes ocupaciones reportadas por diferentes individuos pueden presentar similares exposiciones. Industria, plantas y lugares de trabajo de la

misma industria pueden tener diferente organización, control de mediciones y exposiciones. Actividades, diferentes sujetos con la misma actividad pueden responder con detalles diferentes y ser baja la consistencia sobre todo cuando las preguntas no son específicas. Materia prima, no nos da ninguna información sobre exposiciones indirectas (41).

Algunas alternativas para resolver este problema han sido el agrupar las ocupaciones por el tipo de rama industrial y de ahí obtener un valor que permita identificar el riesgo que propicia a su hijo para que este desarrolle cáncer. Sin embargo ahí se dejan de evaluar todos los demás aspectos que tienen que ver con la exposición ocupacional (32,33). Al considerar todos estos aspectos puede determinarse un índice que permita evaluar la interacción de las exposiciones, algo similar a lo que ocurre en la evaluación de las ya mencionadas matrices de exposición o en la evaluación de las mezclas químicas (42,43).

Teschke *et al* concluyen que tienen mayor sensibilidad y especificidad los cuestionarios que abordan los aspectos anteriormente mencionados, cuando se le ofrece al entrevistado una serie de opciones de las que el puede escoger su respuesta, especialmente al preguntar sobre los agentes a los que se expone (preguntas cerradas), que cuando se le cuestiona sin darle opciones de respuesta (preguntas abiertas) (44).

Independientemente de las ventajas que presentan éstas técnicas, para poder estudiar sólo la ocupación de los padres como un factor asociado al desarrollo de cáncer en la infancia, existen dos grandes limitaciones:

1. La limitante de valorar cada ocupación específica, ya que el resultado de esto es obtener una larga lista de ocupaciones, que aún agrupándolas produce diversas categorías, situación que lleva a perder poder estadístico.
2. El tener muchas categorías de exposición produce el mismo efecto del punto anterior, resolviéndose al aumentar el tamaño de muestra para ganar el poder estadístico perdido, pero incrementándose a la par, el tiempo y el esfuerzo para recolectar un mayor tamaño de muestra.

### 3.4 Medición de la exposición ocupacional

Por los anteriores aspectos es importante continuar investigando el rol de la ocupación paterna en el desarrollo de la leucemia infantil haciendo mayor énfasis en la medición de la exposición (18, 32, 34).

Al hablar de la exposición como un fenómeno, lo que se pretende señalar es que existen evidencias de que las exposiciones provocan la LA en la infancia. Sin embargo no se puede hablar de una sola exposición, ya que

existen diferentes tipos de exposiciones. La exposición más consistente con el desarrollo de la LA es la exposición in útero a radiaciones (45) y le siguen en consistencia las exposiciones ocupacionales (32-34), especialmente aquellas que tienen que ver con el uso de derivados del petróleo. No obstante existen otro tipo de exposiciones como las biológicas, específicamente los agentes infecciosos (46) y las químicas, como los alimentos contaminados con plaguicidas (47). Un aspecto necesario de resaltar es que muy pocos casos de LA pueden ser explicados por los factores de exposición que actualmente se conocen y sobre todo cuando se intentan explicar por un sólo factor. A pesar de que los riesgos para desarrollar LA puedan ser altos, entre 2 y 5, para el caso de la ocupación paterna (32); en realidad son pocos los casos que se encuentran asociados a un factor en particular. En este sentido la idea de este estudio no es buscar una exposición específica, sino más bien un fenómeno llamado exposición.

El reconocimiento sensorial es una herramienta recomendada para tener una estimación semicuantitativa del grado de exposición a cualquier agente o factor de riesgo en el ambiente de trabajo, con el inconveniente de que sólo valora el grado de exposición al momento de realizar el estudio, sin tomar en cuenta las exposiciones previas al momento de realizar dicho reconocimiento (48). De la misma manera no nos permite cuantificar de manera exacta el nivel de exposición de los trabajadores, ya que esto sólo es posible al realizar una evaluación por medio de un monitoreo ambiental.

Una estrategia cada vez más utilizada para determinar el nivel de exposición a factores de riesgo en el ambiente laboral son las matrices de exposición. Una matriz de exposición, puede ser definida como una tabla cruzada de ocupaciones y la lista de agentes a los que puede estar expuesta la persona que se desempeña en esa ocupación, se puede indicar la presencia o ausencia de exposición o usar niveles de exposición (49).

Las matrices han sido clasificadas como a priori y a posteriori (50). En el caso de las matrices a priori se atribuye a cada profesión un nivel de exposición a partir de información a priori a cerca de los productos químicos y las exposiciones a estos, partiendo del conocimiento de un grupo de expertos. En el caso de las matrices a posteriori, los expertos utilizan información individual sobre las tareas, el material y los procedimientos para determinar la exposición.

La evaluación de las matrices de exposición se ha hecho sobre agentes químicos específicos, como el trabajo realizado por Gómez *et al*, que evalúa la exposición a hidrocarburos alifático-clorados (51) o en industrias específicas, como lo hicieron Kauppinen *et al* (52), quienes utilizaron una matriz de exposición en un estudio de



casos y controles, en aserraderos con trabajadores expuestos a cancerígenos. Se han hecho estudios para neoplasias en sitios específicos, como lo realizaron Pannett *et al*, comparando la estimación de la exposición obtenida por historia laboral, con la obtenida por una matriz de exposición, aplicada a trabajadores con cáncer de pulmón (53).

Si bien es cierto que todos estos autores coinciden en que las matrices de exposición son útiles para evaluar de una manera reproducible y objetiva la exposición retrospectiva a algún o algunos agentes, disminuyendo en gran medida los sesgos por errores de mala clasificación, las matrices tienen algunas limitaciones. Así Golberg *et al* comentan que no permiten diferenciar cuando una misma ocupación tiene diferentes tareas y ambientes de trabajo. Además, puede haber imprecisiones para estimar la exposición individual y esto subestimar el riesgo relativo; así mismo la capacidad que tiene un tamaño de muestra para alcanzar una asociación estadísticamente significativa, puede también ser considerablemente disminuida (54).

Agregado a todo lo anterior, dado que las matrices se construyen por expertos, para ocupaciones específicas y exposiciones específicas (50-53), es sumamente complicado aplicarlas en estudios poblacionales, con individuos dedicados a múltiples ocupaciones y expuestos a múltiples cancerígenos en donde es imprescindible contar con un grupo de expertos que conozcan los procesos para los que es diseñada cada matriz de exposición.

De esta forma Stewart *et al*, mencionan que aún con la colaboración de expertos, para determinar el nivel de exposición de trabajadores de manera retrospectiva, se requiere del uso de preguntas específicas para cada ocupación con una variedad de respuestas preestablecidas, por lo que propone una estrategia para poder contar con un análisis de las exposiciones con mayor costo efectividad a través de un programa computarizado elaborado para este fin, pero con la evidente limitación que implica tener que contar con un equipo de cómputo y el mencionado programa (55).

### 3.5 Índice de exposición

Se entiende la exposición ocupacional a cancerígenos como el contacto ya sea por vía mucocutánea, respiratoria o digestiva de un agente o grupo de agentes, 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 (56, 57).

En el presente trabajo se decidió utilizar un índice de exposición, el cual consideró todos los parámetros que se señala son útiles para medir la exposición ocupacional: la rama industrial, el puesto específico, las sustancias con las que está en contacto, el tipo de área en el que se encuentra, el uso de equipo de protección y el grado de contacto con las mismas, sin dejar de lado el tiempo que están expuestos y la antigüedad en el puesto (32,33). Este índice permito obtener una calificación, lo que dio como resultado identificar a los individuos por su nivel de exposición a factores cancerígenos relacionados con la ocupación paterna (58). (Ver Anexo II).

## 6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los estudios para identificar los factores de riesgo para desarrollar LA son escasos. A pesar de los intentos por describir estos factores, no se conocen las causas del incremento de la incidencia de las LA en la Ciudad de México, ni en el mundo por lo que la identificación de sus causas parece determinante para poder frenar este incremento en el número de casos.

Por otro lado, existe una controversia respecto a los factores asociados al desarrollo de la leucemia infantil. La LA en los niños se propone como una entidad diferente a la del adulto (60), siendo en la primera muy importante la carga genética para el desarrollo de la misma. No obstante los factores genéticos por sí solos no podrían explicar el desarrollo de la LA en niños. Se plantea que la LA es el resultado de la interacción entre la carga genética y la exposición a agentes ambientales.

Dado que el niño presenta mayor riesgo de leucemia, sobre todo linfoblástica aguda, y no tiene muchas fuentes de contaminación ambiental externas a su hogar, la exposición ocupacional a cancerígenos de los padres podría ser una fuente principal de exposición ambiental en esos niños.

Durante años ha existido el debate si las exposiciones ocupacionales a cancerígenos de los padres pueden estar relacionadas con el riesgo de que sus hijos desarrollen leucemia. La célula pluripotencial hematopoyética puede ser más sensible al daño ambiental en los niños que en los adultos; 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.

Por lo que se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Existe asociación entre el nivel de exposición ocupacional de los padres a agentes cancerígenos y el desarrollo de leucemia aguda en sus hijos?

## **7. HIPÓTESIS**

Los papás de los niños que desarrollan leucemia aguda presentan altos niveles de exposición ocupacional a cancerígenos comparados con los niveles de exposición ocupacional a cancerígenos en papás de niños que no desarrollan leucemia.

## **8. OBJETIVO**

Determinar la asociación entre el nivel de exposición ocupacional del padre a agentes cancerígenos y el desarrollo de LA en su hijo.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Estimar los niveles de exposición ocupacional a cancerígenos de los papás de niños que desarrollaron LA
2. Estimar los niveles de exposición ocupacional a cancerígenos de los papás de niños sin LA.
3. Identificar si la actividad ocupacional de padre está relacionada con la incidencia de la LA en su hijo.

## 9. JUSTIFICACIÓN

En la Ciudad de México las LA ocupan más de la tercera parte de las neoplasias y se ha reportado un incremento importante en los casos de LLA, no así en los casos de LMA (5,6). Actualmente en datos del Instituto Mexicano del Seguro Social se reporta una tasa de incidencia de leucemias agudas de 63.7 por millón de niños menores de 15 años, una de las tasas más altas de las reportadas internacionalmente (61,62). No obstante los estudios para identificar factores de riesgo para desarrollar LA son escasos. Diferentes autores han analizado el incremento en la frecuencia de neoplasias en la infancia en países en vías de desarrollo y señalan la problemática de que en estos países la mayor parte de estos niños puede morir (9, 63, 64).

El tratamiento del paciente pediátrico con cáncer es bastante caro, se estima en 180 mil dólares en Estados Unidos (65), en México para los adultos el tratamiento de LLA se estima en 14,545 dólares y para la LMA en 62,855 dólares (66). Por consiguiente en países en vías de desarrollo, como México, que además no puede garantizar una sobrevivencia elevada en enfermedades como el cáncer infantil se considera una prioridad implementar medidas de prevención específicas que puedan disminuir los casos de esta enfermedad (67).

Por todo lo mencionado, se puede señalar que es preferible identificar con mayor precisión cuales son los factores que influyen de una manera más importante en el desarrollo de la LA, especialmente aquellos factores que son susceptibles de modificar, para que con esto se puedan implementar programas en la población altamente expuesta y así evitar que se complete la causa suficiente para el desarrollo de la LA.

## **10. METODOLOGÍA**

### **10.1 DISEÑO: Casos y controles prolectivo.**

Caso. Niño(a) de 0 a 15 años con antecedente de hospitalización en las unidades de referencia y con confirmación por aspirado de médula ósea de diagnóstico de LA.

Control. Niño(a) de 0 a 15 años hospitalizado por motivos quirúrgicos en hospitales de 2º nivel de atención, sin diagnóstico de LA , pareado con un caso por edad, sexo e institución.

### **10.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE LOS CASOS.**

1. Que tuvieran antecedente diagnóstico de LA a través de aspirado de médula ósea.
2. Niños de cualquier sexo y menores de 15 años.
3. Niños cuyos padres hubieran vivido en el mismo hogar que los hijos en el periodo comprendido entre los dos años previos al nacimiento hasta el diagnóstico de LA.
4. Residentes de la Ciudad de México o área metropolitana al momento del diagnóstico.
5. Que aceptaron por escrito participar en el estudio.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA LOS CONTROLES**

1. Niños de la misma localidad que los casos.
2. Niños pareados por sexo e institución con cada caso.
3. Niños pareados por edad. El criterio fue: un niño control con +/- 18 meses para cada caso.
4. Niños cuyos padres hubieran vivido en el mismo hogar que los hijos desde los dos años previos al nacimiento.
5. Residentes de la Ciudad de México o área metropolitana al momento de la entrevista.
6. Que aceptaron por escrito participar en el estudio.

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA CASOS Y CONTROLES

1. Cuando no se pudo localizar a ambos progenitores.
2. Padres que se negaron a participar en el estudio.

### 10.3 POBLACIÓN

Los casos fueron incidentes obtenidos de los hospitales de tercer nivel del Distrito Federal que atienden niños con cáncer y los controles fueron reclutados de hospitales de segundo nivel de la misma localidad de los respectivos casos con LA. (Ver adelante Capítulo 12: Hospitales fuente de casos y controles)

### 10.4 TAMAÑO DE MUESTRA

Nivel de confianza = 95%

Poder = 80%

Razón de momios = 3

Exposición entre los controles = 15.8% Con base a un estudio previo donde la ocupación de interés menos frecuente tuvo esta frecuencia. (13).

Una razón de controles por caso de 1:1.

Utilizando la fórmula abajo descrita se obtuvo un tamaño de muestra de 150 casos y 150 controles.

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 p (1-p)(r+1)}{(d)^2 r}$$

## 8.7 DESCRIPCIÓN DEL MODELO CONCEPTUAL

Actualmente existen cada vez más elementos que sustentan que las exposiciones ambientales deben estar jugando un importante papel en el desarrollo de la leucemia aguda infantil. Una de las principales fuentes de exposición de los niños se encuentra en la exposición ocupacional de sus padres a agentes cancerígenos, los cuales pueden actuar como medio transportador de dichos agentes, llevándolos impregnados en la piel y ropa o exhalándolos en el aire espirado, exponiendo de esta forma a sus hijos; o bien generando en los padres daños cromosómicos en sus células germinales, lo que predispone a su descendencia al desarrollo de la leucemia.

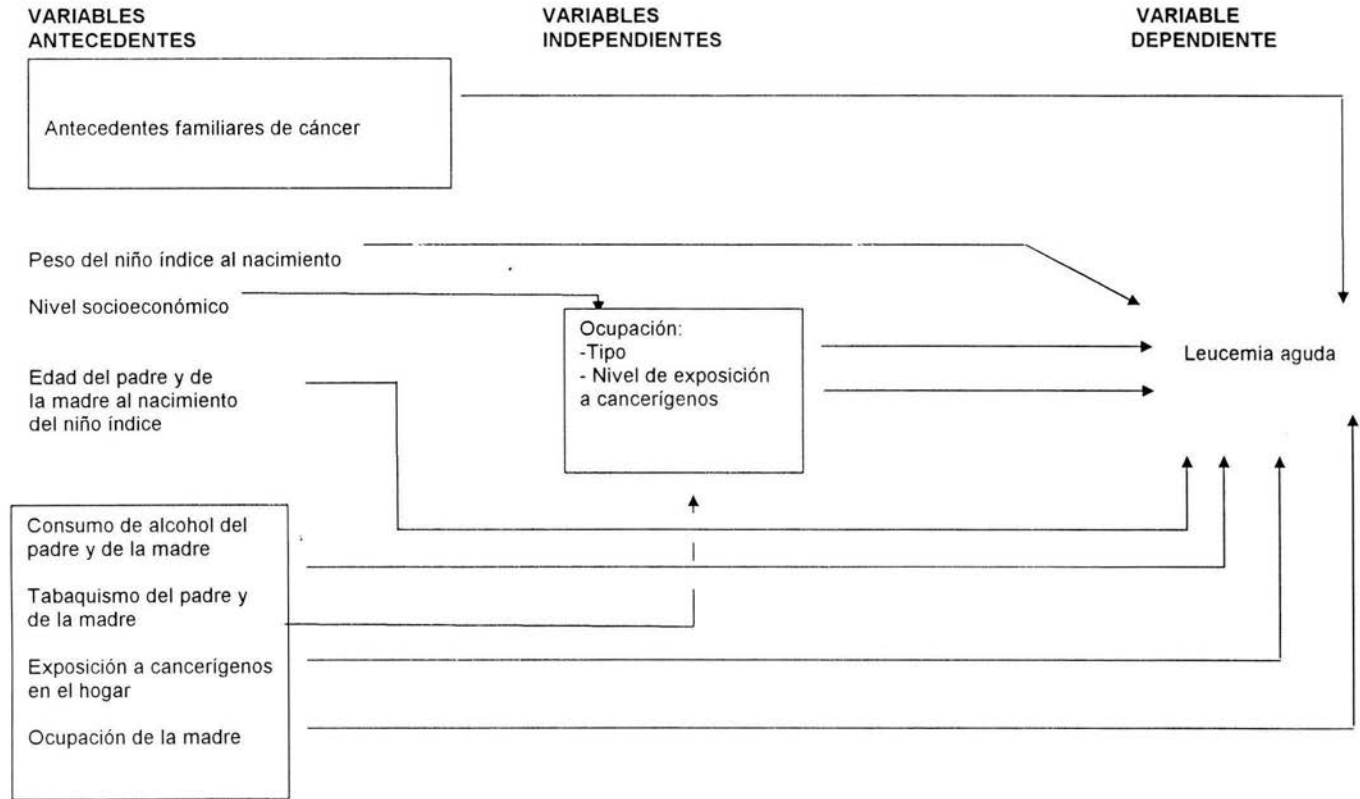
La ocupación de los padres a sido principalmente estudiada por el puesto que ocupa el padre, otros estudios se han enfocado a alguna sustancia en particular. En el presente estudio la principal aportación consistió en que se buscó determinar el nivel de exposición "integral" a cancerígenos en el ambiente laboral del padre.

Dentro de las variables antecedentes tenemos las constitucionales, como antecedentes familiares de cáncer; las sociodemográficas como son: sexo, edad y peso al nacimiento del niño índice, nivel socioeconómico y edad del padre y de la madre al nacimiento del niño índice; las ambientales como el tabaquismo del padre y de la madre, consumo de alcohol del padre y de la madre, exposición en el hogar del niño índice a cancerígenos así como la ocupación de la madre.

Los antecedentes familiares de cáncer, edad, sexo y peso al nacimiento del niño índice, fueron considerados como variables de control, usando las dos primeras como criterio de pariamiento. En el caso del nivel socioeconómico, la edad del padre y de la madre y los hábitos de consumo de alcohol y tabaco en ambos así como la ocupación de la madre, fueron considerados como factores de riesgo para la leucemia, pero que estuvieron también relacionados con la ocupación del padre por lo que se consideraron potencialmente confusoras, contemplando que se podían encontrar en una proporción diferente entre los casos y los controles.



# MODELO CONCEPTUAL DEL PROYECTO



## 10.6 VARIABLES

**Dependiente:** Leucemia aguda.

**Independientes:**

Ocupación del padre

Nivel de exposición ocupacional del padre a agentes cancerígenos

**Antecedentes:**

Antecedentes familiares de cáncer

Peso al nacimiento del niño índice

Nivel socioeconómico

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

Consumo de alcohol del padre y de la madre

Tabaquismo del padre y de la madre

Exposición a cancerígenos en el hogar

Ocupación de la madre

## 10.7 DEFINICIÓN DE VARIABLES

### Leucemia aguda.

**Conceptual:** Se consideró como un grupo heterogéneo de padecimientos que se caracterizó 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 fue la siguiente (15):

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: Eritroleucemia

LA-M7: Megacarioblástica

**Operacional:** Se consideró a aquel niño que tuviera antecedente de hospitalización en las unidades de referencia y con una confirmación por aspirado de médula ósea de diagnóstico de leucemia aguda.

**Escala de medición:** Cualitativa, nominal, dicotómica

**Indicadores de medición:** 0.- Sin leucemia, 1.- Con leucemia.

### Ocupación del padre.

**Conceptual:** Actividad remunerada de un individuo que le permitió conseguir los satisfactores materiales y ubicación en una sociedad (68). Conjunto de actividades tipificadas en el profesiograma del contrato de trabajo, que fueron efectuadas por un trabajador de una categoría determinada y que implicaron un tiempo y un espacio específicos (69).

**Operacional:** A través del interrogatorio directo, se preguntó al padre las ocupaciones que desempeñó dos años previos a la gestación del niño índice, durante el embarazo, durante la lactancia y posterior al embarazo hasta el diagnóstico, para los casos y hasta la fecha de la entrevista para los controles. Se clasificó cada una de las ocupaciones para cada uno de los periodos involucrados de acuerdo a la Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones versión 1988 (CIUO-88) de la Organización Internacional del Trabajo versión. Se utilizó la clasificación específica asignando a cada ocupación un código de cuatro dígitos. Debido a la gran variedad de ocupaciones, estas se englobaron en los diez grandes grupos que refiere esta Clasificación.

(ocupaciones agrupadas) utilizando el primer dígito del código asignado (70). Sólo se analizó la primera ocupación reportada en cada periodo. Se tomó como categoría de referencia a los contadores para las ocupaciones específicas y a los profesionales científicos e intelectuales para las ocupaciones agrupadas.

**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 del 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 máquina y montadores
9. Trabajadores no calificados
1. Fuerzas armadas

**Nivel de exposición ocupacional del padre a agentes cancerígenos.**

**Conceptual:** Se denominó 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 pudo haber sido 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 (56,57).

**Operacional:** Se tomaron los datos basados en la historia ocupacional aplicada a los padres. Se calculó un índice para evaluación de la exposición laboral a cancerígenos, mediante el cual se tomaron los siguientes indicadores:

- a) Tipo de actividad económica
- b) Tipo de puesto específico
- c) Uso de equipo de protección personal
- d) Agentes químicos y/o físicos a los que estuvo expuesto
- e) Duración de la exposición
- f) Frecuencia de la exposición
- g) Intensidad de la exposición o grado de contacto

**Escala de medición:** cualitativa, ordinal.

**Indicadores de medición:** Dos especialistas en Medicina del Trabajo le asignaron a cada ocupación reportada, cada uno de estos indicadores con un valor preestablecido y ponderado de acuerdo a la mayor probabilidad que tuvieron de estar en contacto con agentes cancerígenos. Estos fueron los criterios para asignar los valores:

a) *Tipo de actividad económica* (rama industrial): De acuerdo a la revisión elaborada por Savitz y cols (32), se hicieron categorías en dos tipos de actividades económicas, otorgando un valor de 0 a aquellas no relacionadas con cáncer en su descendencia y 1 a aquellas actividades que se encontraron relacionadas, como la agricultura, forestal, del petróleo, construcción, carpintería, industria de papel, química, metalúrgica, eléctrica, transporte aéreo, mecánica automotriz.

b) *Tipo de puesto específico.* Se ponderó de acuerdo al cargo que ocupó dentro de su medio ambiente de trabajo, otorgando un valor de 1 si era un 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 al utilizar equipo de protección adecuado al agente de exposición, 1 al utilizar equipo de protección personal pero no el adecuado para el agente y 2 si no se utilizó ningún tipo de equipo de protección personal específico para el agente de exposición.

d) *Exposición en el medio ambiente de trabajo a agentes cancerígenos.* Para este indicador se tomó el listado de agentes cancerígenos propuesto por el programa monográfico de la Agencia Internacional de Investigación

en Cáncer, IARC por sus siglas en inglés (57), de acuerdo a los grados de evidencia de carcinogenicidad. A cada uno de los grupos se le otorgó también una ponderación:

Grupo 1.- Cancerígeno comprobado. Se le asignó el valor de 5.

Grupo 2A.- Probable cancerígeno en humanos. Se le asignó el valor de 4.

Grupo 2B.- Posible cancerígeno en humanos. Se le asignó el valor de 3.

Grupo 3.- No puede ser clasificado como cancerígeno en humanos. Se le asignó el valor de 2.

Grupo 4.- Probablemente no es carcinógeno. Se le asignó el valor de 0.

Se desconoce: Sustancias en las que se ignora su composición. Se le asignó el valor de 1.

Para clasificar las sustancias que los trabajadores reportaron, se utilizó además del listado de la IARC, dos bases de datos, el "Haz-Map Occupational Exposure to Hazardous Agents" (71) elaborado por la Librería Nacional de Medicina y el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos de Norteamérica y el "Report on Carcinogens, Eleventh Edition" (72) elaborado por el Departamento de Servicios y Salud Humana, también de los Estados Unidos de Norteamérica.

*e) Duración de la exposición.*- Se midió con base a los años efectivos de exposición laboral a agentes cancerígenos. Se ponderó con un valor de 0.2 por cada año.

*f) Frecuencia de exposición al día.*- Se midió con base a las horas de exposición efectiva diaria a agentes cancerígenos. Se ponderó con un valor de 0.2 por hora al día de exposición.

*g) Intensidad de la exposición o grado de contacto.*- Para los agentes químicos se otorgó un valor de: 1 cuando no existía ningún contacto con la sustancia, 2 si el contacto era a través del olfato pero no la manipulaba y 3 cuando el trabajador percibía el olor de la sustancia y además la manipulaba. Para los agentes físicos, concretamente radiaciones ionizantes y ultravioleta, se asignó un valor de 3 siempre que estuvieran presentes en el proceso donde se desempeñaba el trabajador.

Se sumaron los valores dados a la rama industrial, el tipo de puesto, el uso de equipo de protección personal; más el resultado de sumatoria de la multiplicación de los valores para cada sustancia a la que se exponen por la frecuencia y la duración de la exposición y el contacto. La finalidad de sumar los tres primeros elementos fue no anular el efecto que puede haber con alguna exposición cuando alguno de los valores de a, b y c fue de

cero (por ejemplo, utilizar el equipo de protección personal adecuado), mientras que los elementos d, e, f y g dependió el uno del otro por referirse a cada agente al que se estuvo expuesto, buscando la interacción entre todos ellos. Lo anterior se resume en las siguientes fórmulas:

$$\text{Formula 1: } IE = a + b + c + \sum def; \quad \text{Formula 2: } IE = a + b + c + \sum dfg$$

En la formula 1 se consideró la duración de la exposición (representada por la letra "e"), lo cual disminuía la especificidad del instrumento y por lo tanto su capacidad para discriminar entre un individuo expuesto y uno no expuesto. En la formula 2 se eliminó el indicador duración de la exposición, arrojando mejores resultados. Pudo asumirse que esta situación no afectó el presente estudio, dado que el tiempo de exposición que se requiere para que un niño desarrolle la enfermedad parece ser no mayor de dos años (59).

Aplicando la formula 2 se obtuvo una evaluación final, y de acuerdo a la validación del instrumento se tomó 25 puntos o más como alta exposición y menos de 25 puntos como no alta exposición, en donde se incluyó la exposición moderada, baja y nula (58).

#### **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 pariente directo con antecedente de cáncer de cualquier tipo. Se contó con un instrumento que se ha propuesto internacionalmente para medir esta variable: <http://dceg.cancer.gov/QMOD/>

**Escala de medición:** Cualitativa nominal dicotómica.

**Indicador de medición:** 0.- No tuvo antecedentes, 1.- Si tuvo antecedentes.

#### **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. El peso al nacimiento del niño índice fue dividido en dos categorías en <3,500 g y en =>3,500 g, que corresponde al nivel de corte para considerar el peso al nacimiento como factor de riesgo.

**Escala de medición:** Cualitativa nominal dicotómica.

**Indicador de medición:** 0: <3,500 g. 1: =>3,500 g

### **Nivel socioeconómico:**

**Conceptual:** Se asumió 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 en relación al valor de la función que desempeña el individuo dentro del sistema social y al entrenamiento/capacitación que tiene para desempeñarla (73).

**Operacional:** Se tomó el nivel de hacinamiento como una variable proxy del nivel socioeconómico y se calculó como el número de personas entre el número de cuartos en la vivienda. Se clasificó de acuerdo a los criterios de Bronfman *et al* (74), en hacinado: 3.6 y más; no hacinado menor de 3.6

**Escala de medición:** Cualitativa nominal dicotómica.

**Indicador de medición:** 0: <3.6 1: =>3.6

### **Edad del padre y de la madre 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. La edad de los padres del niño índice fue dividida en menor y mayor 35 años.

**Escala de medición:** Cualitativa nominal dicotómica.

**Indicador de medición:** 0: =<35 años 1: >35

### **Consumo de alcohol del padre y de la madre.**

**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 el embarazo 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.



### **Tabaquismo del padre y de la madre.**

**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) dos años previos al embarazo del niño índice, 2) durante el embarazo, 3) durante la lactancia y 4) del nacimiento al diagnóstico.

**Escala de medición:** Cuantitativa discreta.

**Indicador de medición:** Número de cigarrillos consumidos al mes.

### **Exposición en el hogar a cancerígenos:**

**Conceptual y Operacional:** Se denominó a los contactos por cualquier vía, con polvos de madera, fertilizantes, plaguicidas y derivados de hidrocarburos. Fue clasificada como "sí" y "no" exposición y dado que había pocos pacientes expuestos en cada grupo se decidió unir los grupos de sustancias en un solo grupo al que se le denominó exposición a cancerígenos en el hogar. Se evaluó la exposición del niño en su domicilio. En este caso también se utilizó un instrumento que se ha propuesto internacionalmente para medir esta variable: <http://dceg.cancer.gov/QMOD/>

**Escala de medición:** Cualitativa nominal dicotómica

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

### **Ocupación materna.**

**Conceptual:** Actividad remunerada de un individuo que le permitió conseguir los satisfactores materiales y ubicación en una sociedad (68). Conjunto de actividades tipificadas en el profesiograma del contrato de trabajo, que fueron efectuadas por un trabajador de una categoría determinada y que implicaron un tiempo y un espacio específicos (69).

**Operacional:** A través del interrogatorio directo, se preguntó a la madre todas las ocupaciones que desempeñó previo a la gestación del niño índice, durante el embarazo, durante la lactancia y posterior al embarazo hasta el diagnóstico, para los casos y hasta la fecha de la entrevista para los controles. Se clasificó cada una las ocupaciones para cada uno de los periodos involucrados de acuerdo a la Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones versión 1988 (CIUO-88) de la Organización Internacional del Trabajo versión. Se utilizó la

clasificación específica asignando a cada ocupación un código de cuatro dígitos, y debido a que el análisis de esta variable fue sólo para controlar la posible confusión, el análisis por ocupaciones específicas se realizó únicamente en el periodo anterior a la gestación. Las ocupaciones específicas se englobaron en los diez grandes grupos que refiere esta Clasificación, utilizando el primer dígito del código asignado y esta clasificación se realizó en los cuatro periodos. (72). La categoría de referencia tanto para las ocupaciones específicas como para las agrupadas fue la de amas de casa. Debido a que sólo dos grupos de ocupaciones maternas se comportaron como factores de riesgo en los cuatro periodos, se realizó una fusión de todos los grupos restantes bajo el rubro: "Actividades sin riesgo", dejando las ocupaciones maternas agrupadas en tres categorías para los cuatro periodos.

**Escala de medición:** Cualitativa nominal politómica

**Indicador de medición:**

0.- Actividades sin riesgo.

1.- Operadoras de instalaciones y máquina y montadores

2.- Trabajadoras no calificados

## 11. ESTANDARIZACIÓN Y VALIDACIÓN DE INSTRUMENTOS

El presente estudio utilizó dos cuestionarios para la medición de las exposiciones.

1) Se tomó como base un cuestionario adaptado del Módulo de Cuestionarios del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos de América. Fue usado para obtener información demográfica del niño, del padre y de la madre como: antecedentes familiares de cáncer, nivel socioeconómico, sexo, edad y peso al nacimiento del niño índice. También se empleó el módulo que evalúa las exposiciones en el hogar a cancerígenos.

2) Evaluación a través de un cuestionario de la exposición laboral del padre a agentes cancerígenos (Anexo I).

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

Además de la estandarización de los cuestionarios, se realizó la validación del índice para medir la exposición laboral de los padres a cancerígenos, como se indica en el Anexo II.

## 12. HOSPITALES FUENTE DE LOS CASOS:

1) Hospitales de tercer nivel del Instituto Mexicano del Seguro Social donde se atienden a los pacientes pediátricos con LA del Distrito Federal:

Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Hospital de General del Centro Médico La Raza

2) Hospitales de la Secretaría de Salud que atienden pacientes pediátricos con leucemia aguda del Distrito Federal:

Hospital Infantil de México

Instituto Nacional de Pediatría

## **HOSPITALES FUENTE DE LOS CONTROLES:**

Los controles fueron reclutados de hospitales de segundo nivel de la misma localidad de los respectivos casos con LA.

1) Hospitales del IMSS ubicados en los 4 puntos cardinales de la Ciudad de México, sur: HGZ 32 "Villa Coapa", norte: HGZ 27 "Tlatelolco" y HGR 72 "Gustavo Baz", oriente: HGR 25 "Zaragoza", centro-poniente: HGR 1 "Gabriel Mancera"

2) Hospitales de la Secretaría de Salud, sur: Hospital General "Manuel Gea González", centro: Hospital Juárez del Centro, norte: Hospital Pediátrico de San Juan de Aragón.

## **13. RECOLECCION DE LOS DATOS**

El estudio comenzó con la identificación de casos en los hospitales del IMSS en abril de 1998 y en los de la Secretaría de Salud en agosto de ese mismo año. Los últimos casos de ambas instituciones se capturaron en abril del 2001.

Los controles del IMSS empezaron a ser captados en octubre del año 2000, terminando en marzo del 2004. Con los controles de la Secretaría de Salud, su captura inició en mayo del 2004 y concluyó en febrero del 2005.

Los pacientes fueron captados en los hospitales para la realización del cuestionario, el cual fue aplicado de manera independiente al papá y a la mamá, siendo esta última la que proporcionó la información del niño. Las encuestadoras fueron permanentemente supervisadas por un investigador, quien además realizó de manera aleatoria algunas re-entrevistas telefónicas para control de calidad de la información plasmada en el cuestionario por las encuestadoras.

#### 14. PLAN DE ANÁLISIS

Se construyó una base de datos la cual se revisó y limpió para identificar, cotejar contra el expediente y corregir valores aberrantes. Se analizó con el paquete estadístico SPSS versión 13. Se realizó un análisis simple para obtener las frecuencias y las medidas de tendencia central para las diferentes variables continuas para cada población de estudio.

Se realizó un análisis bivariado para conocer la asociación entre las variables de control y la variable independiente con la presencia la leucemia a través del cálculo de razón de momios con intervalos de confianza al 90%. Se realizó el análisis de la variable independiente estratificada por cada una de las variables de control para explorar el efecto de las variables analizadas como variables confusoras, calculando la razón de momios para cada estrato y la razón de momios ajustada de Mantel y Haenszel.

Para señalar si una variable fue confusora, se utilizaron los criterio de Rothman y Greenland, quienes señalan que la variable confusora debe estar relacionada con la enfermedad de estudio, debe estar relacionada con la exposición en el grupo control y debe provocar diferencias entre el estimador crudo de la razón de momios y la razón de momios de Mantel y Haenszel.

El análisis se realizó para cuatro períodos de la vida, antes de la gestación del niño índice, durante el embarazo, durante la lactancia y posterior al nacimiento del niño índice.

Después se realizó un análisis de regresión logística no condicional, donde el interés principal fue diseñar un modelo que permitiera predecir el riesgo de desarrollar leucemias agudas en niños previamente sanos. Para lo cual fue necesario construir dos modelos, el primero que contuvo todas las variables evaluadas, más todas las posibles interacciones entre la variable independiente y las variables antecedentes. Este primer modelo permitió identificar si alguna interacción tuvo algún significado en la predicción de la enfermedad. En el segundo modelo se evaluó qué variables estaban confundiendo la relación entre la variable independiente y la leucemia aguda. Este último modelo fue el modelo a interpretar.

Se llevó a cabo un modelo de regresión logística por cada período evaluado y uno más en donde se analizó la exposición global considerando los cuatro periodos.

## **15. ASPECTOS ÉTICOS**

El presente estudio no implicó la realización de ninguna intervención, y de acuerdo a la Ley General de Salud, artículo 17, la aplicación de cuestionarios que no atentan contra la integridad moral de los entrevistados, este estudio se consideró con riesgo mínimo.

Se solicitó el consentimiento informado del padre o tutor de todos los niños participantes (Anexo III).

El protocolo fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, con el No. de registro 2003-243-003.

## 16. RESULTADOS

### Descripción de la población.

Se analizaron 193 casos y 193 controles. Se identificaron 163 casos (84.5%) de leucemias agudas linfoblásticas y el resto correspondió a leucemias agudas mieloides. No pudieron ser pareados dos casos por institución y 5 por sexo (Tabla 1).

Los casos reportaron frecuencias mayores para las siguientes variables: antecedentes familiares de cáncer, tabaquismo del padre durante la gestación del niño índice, el tabaquismo materno durante la lactancia y exposición a cancerígenos en el hogar, sin embargo en variables sociodemográficas los grupos fueron similares (Tablas 1 y 2).

### Ocupación paterna

Como se comentó en Material y Métodos la actividad laboral del padre fue analizada por las ocupaciones específicas, agrupadas y el nivel de exposición a cancerígenos.

#### *Ocupaciones específicas.*

Las tablas 3 a 6 muestran las diferentes ocupaciones que desempeñaba el padre, ya sea antes de la concepción, durante la gestación, durante la lactancia o después del nacimiento del niño índice. La columna inicial corresponde a las ocupaciones específicas, utilizando para su codificación los cuatro dígitos de la Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones de la OIT.

Se tomó la categoría "Contador", como la categoría de referencia, por ser una ocupación que no se ha reportado como de riesgo y que se presentó una frecuencia similar entre los casos y los controles. En virtud de que un porcentaje de padres reportó más de una ocupación en los diferentes periodos, sólo se consideró para el análisis de estas tablas la primera ocupación reportada por el padre.

Antes de la concepción del niño índice (Tabla 3), se identificó que la ocupación "Agente de seguros" tuvo un OR de 13.75 con un intervalo de confianza al 90% (IC 90%) de 1.78-105.93. Algunas ocupaciones también se identificaron como de riesgo pero con intervalos de confianza imprecisos y que incluyen a la unidad, como agricultor, empaquetador, mecánico, operador de máquinas y albañil.

Durante la gestación del niño índice (Tabla 4), se reportó nuevamente a los agentes de seguros como una actividad de riesgo con un OR de 10.00 (IC90% 1.26-78.79). Las ocupaciones operadores de máquinas, agricultores, mecánicos y empaquetadores se mantuvieron como ocupaciones de riesgo manteniendo intervalos de confianza imprecisos.

En el periodo de lactancia del niño índice (Tabla 5), se identificaron como actividades laborales de riesgos a los agentes de seguros, carpinteros, agricultores, empaquetadores, intendentes, operadores de máquinas, pintores, albañiles y mecánicos.

En el periodo comprendido desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico o entrevista (Tabla 6), los agentes de seguros aparecieron nuevamente como una ocupación de riesgo, y presentaron un OR de 11.25 (IC 90% 1.44-87.84). De la misma manera las ocupaciones que se comportaron nuevamente como un factor de riesgo para el desarrollo de leucemia en sus hijos, pero con intervalos de confianza imprecisos y que incluyeron a la unidad fueron: empaquetador, operador de máquinas, intendencia, agricultor, carpintero, mecánico y albañil.

Las ocupaciones que durante los cuatro periodos permanecieron como de riesgo fueron: agentes de seguros, agricultor, operador de máquina, mecánico, empaquetador y albañil.

#### *Ocupaciones agrupadas*

En las tablas 7 a 10 las ocupaciones específicas fueron agrupadas de acuerdo al primer dígito de la Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones de la OIT. La categoría de referencia que se utilizó fue "Profesionales científicos e intelectuales" que fue en donde la Clasificación incluyó a los contadores.

Para el periodo previo a la gestación (Tabla 7) las actividades agropecuarias reportaron un OR de 2.28 (IC 90% 0.61-8.64), los técnicos y profesionales de nivel medio, donde se incluye a los agentes de seguros, un OR de 1.68 (IC 90% 0.63-4.49); La categoría "No trabajó" se comportó como un factor de protección con un OR de 0.30 (IC 90% 0.08-1.07). Como se observa todos estos intervalos de confianza incluyeron a la unidad.

En el periodo que corresponde a la gestación del niño índice (Tabla 8), nuevamente las actividades agropecuarias así como los técnicos y profesionales de nivel medio se reportaron como ocupaciones de riesgo con OR de 1.92 (IC 90% 0.54-6.76) y 1.26 (IC 90% 0.52-3.04) respectivamente. Dos grupos más de



ocupaciones también se presentaron como de riesgo: oficiales, operarios y artesanos con un OR de 1.32 (IC 90% 0.59-2.95) y operadores de instalaciones y máquinas con un OR de 1.29 (IC 90% 0.56-2.95).

Durante la lactancia del niño índice (Tabla 9), se reportó el mayor número de grupos de ocupaciones con riesgo pero nuevamente todos con intervalos de confianza que incluyen a la unidad: oficiales, operarios y artesanos con un OR de 1.67 (IC 90% 0.77-3.61), las actividades agropecuarias reportaron un OR de 1.56 (IC 90% 0.46-5.24), operadores de instalaciones y máquinas con un OR de 1.33 (IC 90% 0.60-2.95), técnicos y profesionales de nivel medio OR de 1.30 (IC 90% 0.56-3.00).

Para el periodo posterior al nacimiento del niño índice (Tabla 10), se presentaron tres grupos de ocupaciones de riesgo: actividades agropecuarias que reportaron un OR de 1.40 (IC 90% 0.43-4.52), operadores de instalaciones y máquinas con un OR de 1.22 (IC 90% 0.56-2.67) así como oficiales, operarios y artesanos con un OR de 1.18 (IC 90% 0.56-2.67).

#### *Nivel de exposición ocupacional*

Para el nivel de exposición ocupacional a cancerígenos del padre (Tabla 11), se consideraron todas las ocupaciones de cada periodo y se contabilizó como expuesto cuando al menos una ocupación del periodo resultara clasificada por la fórmula como altamente expuesto.

El cálculo de dicho nivel de exposición se realizó usando las dos fórmulas propuestas. Con la fórmula 1, sólo se observaron riesgos en los periodos después del nacimiento y en la exposición global. Mientras que con la fórmula 2, los cuatro periodos analizados y la evaluación global, presentaron riesgos importantes con intervalos precisos: antes de la gestación un OR de 1.79 (IC 90% 1.15-2.77), durante la gestación OR de 1.79 (IC 90% 1.13-2.80), durante la lactancia OR de 1.97 (IC 90% 1.22-3.16), siendo el mayor de ellos para el periodo después del nacimiento, con un OR de 2.25 (IC 90% 1.47-3.43) y en la exposición global un OR de 2.18 (IC 90% 1.47-3.25).

En virtud de que algunos padres reportaron más de una ocupación por periodo, se analizó el número de ocupaciones con alta exposición a cancerígenos en el periodo posterior al nacimiento del niño índice (Tabla 12). Se encontró que a mayor número de ocupaciones con alta exposición, los riesgos aumentaron presentando un gradiente de exposición con una Ji cuadrada de tendencia con valor de  $p < 0.001$ .

Al considerar el número de periodos reportados con alta exposición (Tabla 13), en dos categorías no se presentaron riesgos, sin embargo cuando los OR's se compararon para medir la tendencia por medio de la prueba de Ji cuadrada, se obtuvo un valor de  $p < 0.01$ .

En la tabla 14 los periodos durante el embarazo y durante la lactancia se fusionaron en uno, dando por resultado un total de tres periodos. Se identificó que el periodo que por sí solo presenta el riesgo más alto, es la exposición después del nacimiento del niño índice con un OR de 3.95 (IC 90% 1.53-11.28). Así mismo se calcularon los OR's para las categorías de uno, dos y tres periodos con alta exposición y al compararlos con la prueba de Ji cuadrada de tendencia se obtuvo un valor de  $p < 0.01$ .

### **Ocupación materna**

#### *Ocupaciones específicas.*

Al analizar las ocupaciones maternas con mayor frecuencia reportadas para el periodo previo a la gestación, (Tabla 15) se identificó que las ocupaciones de doméstica y operadora de maquinaria fueron de riesgo con OR de 3.16 (IC 90% 1.70-5.78) y 2.79 (IC 90% 1.22-6.67) respectivamente. Vendedoras de tienda se comportó como un factor de protección con un OR de 0.51 (IC 90% 0.25-1.01).

#### *Ocupaciones agrupadas*

Las tablas 16 al 19 muestran las ocupaciones maternas agrupadas de acuerdo al primer dígito de la Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones de la OIT. La categoría de referencia que se utilizó fue "Amas de casa".

En el periodo previo a la gestación (Tabla 16) se reportó como grupo de actividades de riesgo a las operadoras de instalaciones y máquinas OR de 2.79 (IC 90% 1.32-5.89) y trabajadoras no calificadas, en el que se incluyó a las trabajadoras domésticas, con un OR de 2.02 (IC 90% 1.22-3.33). Otras actividades que se reportaron como de riesgo pero con intervalos de confianza que incluyeron a la unidad fueron: actividades agropecuarias con un OR de 2.34 (IC 90% 0.55-10.03), técnicas y profesionales de nivel medio OR 1.76 (IC 90% 0.70-4.38) y oficiales, operarias y artesanas OR 1.30 (IC 90% 0.58-2.92).

Para el periodo de gestación del niño índice (Tabla 17) operadoras de instalaciones y máquinas presentaron un OR de 2.64 (IC 90% 0.39-17.84) y trabajadoras no calificadas un OR de 1.63 (IC 90% 0.73-3.62) ambos de

riesgo pero con intervalos que incluyeron a la unidad. El grupo de trabajadoras de servicios y vendedoras se comportó como un factor de protección con un OR de 0.37 (IC 90% 0.18-0.76).

Durante la lactancia (Tabla 18), los grupos de ocupaciones maternas: trabajadoras no calificadas presentó un OR de 2.81 (IC 90% 1.06-7.40), las operadoras de instalaciones y maquinaria un OR de 1.40 (IC 90% 0.31-6.38) y las trabajadoras de servicios y vendedoras OR de 0.37 (IC 90% 0.16-0.84).

El grupo de ocupaciones maternas después del nacimiento del niño índice (Tabla 19) que se comportó como de riesgo fue: trabajadoras no calificadas OR 2.66 (IC 90% 1.46-4.85), al igual que el grupo de operadoras de instalaciones y máquinas pero con intervalo de confianza que incluyó a la unidad OR 1.50 (IC 90% 0.50-4.43). Dos grupos se comportaron como factor de protección: nuevamente trabajadoras de servicios y vendedoras con OR de 0.46 (IC 90% 0.26-0.83) y profesionales científicas e intelectuales OR 0.16 (IC 90% 0.02-0.99).

Debido a que dos grupos de ocupaciones: "Operadoras de instalaciones y máquinas" y "Trabajadoras no calificadas", se comportaron como factores de riesgo en los cuatro periodos, se realizó una fusión de todos los grupos restantes bajo el rubro: "Actividades sin riesgo" dejando las ocupaciones maternas agrupadas en tres categorías (Tabla 20), identificando que los riesgos de los grupos: Operadoras de instalaciones y máquinas así como trabajadoras no calificadas, presentaron mínimas variaciones después de la compactación.

### **Análisis estratificado**

En las tablas 21 a 24 se plasmó el resultado del análisis estratificado de la variable "nivel de exposición ocupacional del padre a cancerígenos" por todas las variables de control.

En la tabla 21 se observan los resultados del análisis estratificados del periodo anterior a la gestación del niño índice, se realizó la prueba de homogeneidad de los estratos en las variables de control y se identificó que ninguno presentó un valor de  $p < 0.05$ , es decir todos los estratos fueron homogéneos.

Se comparó el OR ajustado del análisis estratificado con el OR del análisis crudo del nivel de exposición ocupacional en el periodo antes de la gestación, ninguna de estas diferencias fue mayor al 10%, no obstante fue en el análisis de regresión logística donde se analizó la interacción y la confusión.

El análisis estratificado del nivel de exposición ocupacional durante la gestación del niño índice (Tabla 22), presentó un valor de  $p < 0.05$  en la prueba de homogeneidad para las variables: tabaquismo paterno antes del nacimiento y tabaquismo materno durante el embarazo, lo que significa que los estratos fueron heterogéneos.

En la comparación del OR ajustado con el crudo, existió una diferencia mayor al 10% en la variable tabaquismo materno durante el embarazo.

Para el periodo de lactancia (Tabla 23), el análisis estratificado reportó nuevamente un valor de  $p < 0.05$  en la prueba de homogeneidad para el tabaquismo materno durante el embarazo. Al comparar el OR ajustado con el crudo, existió una diferencia mayor al 10% en las variables tabaquismo materno durante el embarazo y tabaquismo materno durante la lactancia.

En los resultados del análisis estratificado para el periodo después del nacimiento del niño índice (Tabla 24), se identificó que los estratos de: edad materna y tabaquismo materno durante el embarazo fueron heterogéneos, ya que la prueba de homogeneidad presenta un valor de  $p < 0.05$ . En la comparación del OR ajustado con el crudo, no existió una diferencia mayor al 10% en ninguna de las variables.

Para el análisis estratificado de la exposición ocupacional del padre por la ocupación materna (Tabla 25), se utilizó la agrupación de ésta última variable en tres categorías. La prueba de homogeneidad presentó un valor de  $p > 0.05$  en los cuatro periodos. Al comparar el OR ajustado con el crudo, existió una diferencia mayor al 10% en el periodo antes de la gestación.

### Regresión logística

La tabla 26 muestra los resultados de la regresión logística para los diferentes periodos. En el modelo completo para el periodo antes de la gestación del niño índice se incluyó: el nivel de exposición ocupacional del padre en éste periodo ( $\beta$ ); todas las variables potencialmente confusoras: antecedentes familiares de cáncer, sexo del niño, edad al diagnóstico o entrevista, peso al nacimiento, nivel socioeconómico, edad paterna y materna al embarazo, consumo paterno y materno de alcohol, tabaquismo paterno y materno y exposición en el hogar a cancerígenos ( $\gamma$ ); y todas las interacciones potenciales ( $\delta$ ). Se obtuvo un -2LK de 488.237 con 27 grados de libertad.

La primera hipótesis nula que se probó fue demostrar la ausencia de interacciones, es decir todas las  $\delta = 0$  con un valor de  $p < 0.10$ . Al construir un modelo en el que se quitaron todas las interacciones el valor del -2LK fue de 498.887 con 14 grados de libertad, al compararlo con el modelo completo se encontró una diferencia de 10.65 con 13 grados de libertad que corresponde a un valor de  $p = 0.64$  obtenido en tablas de Ji cuadrada, por lo que se pudo concluir que las interacciones no influyeron. Éste se consideró el modelo completo.

La segunda hipótesis nula fue demostrar que no existía confusión, es decir todas las  $\gamma = 0$  con un valor de  $p < 0.10$ . El modelo sin variables potencialmente confusoras arrojó un valor de  $-2LK$  de 530.190 con un grado de libertad, que al compararlo con el modelo completo dio una diferencia de 31.303 con 13 grados de libertad, que corresponde a un valor de  $p = 0.003$ , lo que permitió concluir que si existía confusión.

Para evaluar la confusión se dejaron primero aquellas variables que tuvieran una diferencia entre el OR crudo y el OR ajustado mayor al 10%. Se corrieron varios modelos parciales hasta obtener una  $p > 0.10$  al comparar el  $-2LK$  del modelo completo con el  $-2LK$  del modelo parcial en tablas de Ji cuadrada.

El modelo final fue: nivel de exposición a ocupacional del padre con 6 variables confusoras: ocupación materna, antecedentes familiares de cáncer, peso al nacimiento, nivel socio-económico, tabaquismo paterno y exposiciones en el hogar. Se obtuvo un valor de  $-2LK = 507.486$  con 7 grados de libertad, que comparado con el modelo completo dio una diferencia de 8.599 con 7 grados de libertad que corresponde en tablas de Ji cuadrada a un valor de  $p = 0.2827$ .

Este modelo final se corrió para cada uno de los periodos, obteniéndose para antes de la gestación del niño índice un OR ajustado por las variables arriba mencionadas de 1.68 (IC 90% 1.07-2.67), durante la gestación el OR ajustado fue de 1.91 (IC90% 1.21-3.06), durante la lactancia el OR ajustado fue de 2.06 (IC90% 1.27-3.36), después del nacimiento un OR ajustado de 2.13 (IC 90% 1.38-3.29) y en la exposición global el OR ajustado fue de 2.01 (IC 90% 1.16-3.48).

## 17. DISCUSIÓN

Es importante señalar que éste estudio es el primero que se realiza en el mundo en el que se evalúa la ocupación de los padres por medio de un índice de exposición a agentes cancerígenos, como un factor de riesgo para el desarrollo de leucemia aguda en niños en la población general.

Desde el primer estudio publicado por Fabya y Thuy en 1974 (23), que mostró una asociación entre la ocupación de los padres y el desarrollo de enfermedades malignas en sus hijos, se han publicado diversos artículos cuyo objetivo ha sido el establecer si la ocupación del padre o de la madre incrementan el riesgo de cáncer en su descendencia. A lo largo de los últimos 30 años se han realizado estudios epidemiológicos principalmente con el diseño de casos y controles con resultados inconsistentes (32-34).

Por esta razón Linet *et al* en 2003 (75), al clasificar la evidencia de los factores de riesgo para la LAL en conocida, sugestiva y limitada, clasificaron a las exposiciones ocupacionales de los padres como un factor de riesgo de evidencia limitada.

Dado que los estudios epidemiológicos son un ejercicio de medición (76), estas inconsistencias en los resultados han sido atribuidas a errores en dicha medición (32-34), los cuales pueden ser de dos tipos: aleatorio y sistemático.

### **Error aleatorio**

Se entiende por error aleatorio "la porción de la variación en una medida que no está aparentemente relacionada con otra medida o variable, por lo que se considera que la variación se debe al azar" (77). Las formas de medir la presencia de este error son por medio de pruebas estadísticas que dan como resultado lo que se conoce como valor de  $p$  y con los intervalos de confianza. De manera intencionada en este estudio se usaron los intervalos de confianza ya que el valor de  $p$  es menos informativo y más susceptible de una interpretación inadecuada (78).

Los resultados de este estudio, particularmente la relación entre el nivel de exposición ocupacional a cancerígenos y leucemia aguda no se debieron al azar, es decir no hay presencia de error aleatorio, ya que los intervalos de confianza obtenidos no incluyeron a la unidad, pero además fueron muy estrechos, lo que se traduce que la medidas de los riesgos obtenidos fueron precisas (79).

Una forma de aumentar la precisión en los estudios es utilizar intervalos de confianza al 90% como se hizo en este estudio. Otra manera es incrementar el tamaño de muestra, como también ocurrió en este estudio en el que de 150 caso calculados se obtuvieron 193.

Incrementar la precisión por medio del tamaño de muestra da lugar a la recomendación dada por Ward *et al* (80), quienes señalan que es mejor realizar estudios de casos y controles con tamaños de muestra muy grandes cuando se estudia a la ocupación o a sustancias específicas como factores de riesgo, ya que estas exposiciones son raras entre la población general. Este estudio no requirió un tamaño de muestra muy grande para obtener una alta precisión en las mediciones, lo que se hizo fue utilizar otra estrategia, disminuir la variabilidad de las mediciones usando un protocolo de medición estricto por medio de un índice de exposición (81).

### **El error sistemático o sesgo**

El error sistemático es aquel que tiene a menudo un origen reconocible, por ejemplo, el instrumento de medición, dando valores que se mantiene consistentemente distorsionados en una dirección particular (77). A diferencia del error aleatorio no se modifica incrementando el tamaño de muestra y puede ser de tres tipos: sesgo de selección, sesgo de medición y confusión.

#### *Sesgos de selección*

Schultz y Grimes (82) comentan que existen 5 aspectos de especial trascendencia que deben de cuidarse en un estudio de casos y controles, todos están relacionados con la manera de evitar que se cometa un error sistemático: 1) Tener criterios explícitos para definir el diagnóstico de los casos. 2) Los controles deben provenir de la misma población que los casos y ser seleccionados independientemente de la exposición de interés. 3) Los encuestadores deben desconocer la condición de caso o control de los individuos participantes o al menos desconocer la hipótesis del estudio. 4) Los encuestadores deben preguntar de la misma manera a los casos que a los controles. 5) Se debe controlar la confusión. Los puntos 1 y 2 tienen que ver con el sesgo de selección, el 3 y 4 con el de medición y el 5 con el sesgo de confusión.

El diseño de casos y controles es particularmente susceptible al sesgo de selección, porque la enfermedad ya ha ocurrido, por lo que la validez del estudio depende fundamentalmente de la selección de casos y controles (81). Respecto al sesgo de selección que pudo haberse cometido con los casos es importante señalar que los

niños incluidos se obtuvieron de hospitales de pediatría de tercer nivel del IMSS y de la Secretaría de Salud que en su conjunto atienden alrededor del 95% de todos los casos con leucemia infantil que se presentan en la Ciudad de México. La definición de caso fue claramente establecida conceptual y operacionalmente antes del inicio del estudio y la posibilidad de que un caso fuera "falso positivo" fue prácticamente nula ya que un criterio de selección consistió en que el diagnóstico de LA estuviera confirmado por el estudio de aspirado de médula ósea.

Con respecto a la población control, Wacholder mencionó que hay 4 condiciones que deben cumplirse para una adecuada selección de los controles: 1) que provengan de la misma base poblacional que los casos; 2) que representen la fracción de la exposición de la población general; 3) que tengan la misma posibilidad de cometer errores al proporcionar información; 4) que tengan el mismo tiempo para desarrollar la enfermedad (83).

Referente al primer punto, en este estudio los controles utilizados se recolectaron de hospitales de segundo nivel de las dos instituciones de las que se obtuvieron los controles: IMSS y Secretaría de Salud. Estos hospitales se localizan en diferentes puntos de la Ciudad de México: Sur, Norte, Centro-Poniente y Oriente. Es importante señalar que los controles no fueron tomados de los mismos hospitales de tercer nivel que los casos, ya que estos hospitales son de alta especialidad y los padecimientos que se atienden se asocian a diferentes factores de riesgo que los harían muy distintos a la población base de estudio (81).

Respecto al tipo de controles utilizados en investigaciones epidemiológicas, dos estudios de factores de riesgo para leucemia aguda en niños, reportan resultados que apoyan al presente estudio. El primero muestra que la idea de que los controles poblacionales obtenidos aleatoriamente de registros completos de la población son los "ideales" no se sustenta con sus hallazgos, ya que ellos comparan controles elegidos de esta manera con controles obtenidos de los registros computarizados de nacimientos y no encuentran diferencias entre ellos (84). El segundo estudio compara controles hospitalarios contra controles comunitarios, concluyendo que ambos sujetos de estudio provienen de la misma base poblacional (85).

En este estudio, se utilizaron controles hospitalarios obtenidos de centros de atención médica de segundo nivel que funcionan como unidades de referencia para los hospitales de tercer nivel de donde se obtuvieron los casos, por lo tanto, si alguno de los controles hubiera desarrollado leucemia aguda, seguramente hubiera llegado a los hospitales fuente de casos. Si a esto le agregamos la falta de diferencias entre las variables



sociodemográficas entre los grupos, podemos pensar que tanto casos como controles proceden de la misma base poblacional y que los controles representan la fracción de la exposición en la población general, por lo que no se cometió un sesgo de selección (86).

Respecto al último punto recomendado por Wacholder, referente al tiempo que los controles deben tener para desarrollar la enfermedad, se encontró que la mediana para los casos fue de 72 meses y para los controles de 79, por lo que se identifica que los controles tuvieron el tiempo para desarrollar la enfermedad ya que su median de edad es mayor que la de los casos.

*Coherencia temporal ¿Se representen la fracción de la exposición de la población general?*

Un aspecto más que se debe comentar sobre los sesgos de selección en los estudios de casos y controles es la coherencia temporal. Savitz (79) comenta que una de las características más importantes del grupo control es que refleje la prevalencia de la exposición de la base poblacional de donde surgen los casos. ¿Qué sucede cuando los casos se identifican en un periodo de tiempo y los controles tiempo después? De hecho en este estudio la diferencia que existe entre el tiempo en que se inició la recolección de los casos (abril de 1998), al momento en que se concluyó la recolección de los controles (febrero de 2005) es de casi 7 años. La pregunta que surge es: ¿La lista de los controles potenciales disponibles en el instante de la ocurrencia de los casos correspondería a la de los controles que fueron identificados realmente?

Lo que Savitz argumenta es que si la prevalencia de la exposición no ha variado y por lo tanto la prevalencia de la exposición es la misma a lo largo de los años es la misma, entonces podemos determinar con seguridad la exposición entre controles aún en periodo de tiempo diferente para los casos y emplear así una base poblacional "temporalmente incoherente" (79).

Con respecto a nuestro estudio, no existen elementos para pensar que las condiciones del ambiente de trabajo en las empresas de la Ciudad de México se han modificado de manera importante de 1998 al 2005, por lo tanto esta "incoherencia temporal" del estudio tampoco genera un sesgo de selección.

*Sesgos de información*

En este estudio se pudieron cometer tres tipos de sesgos de información: el del entrevistado, del entrevistador, y la medición de la exposición.

Respecto al sesgo del entrevistado, los casos y los controles tuvieron condiciones similares, no obstante los casos reportaron mayores frecuencias para los antecedentes familiares de cáncer, el tabaquismo del padre durante la gestación del niño índice, el tabaquismo materno durante la lactancia y exposición a cancerígenos en el hogar.

El sesgo de recuerdo es una especial preocupación en los estudios de casos y controles que como éste, utilizan cuestionarios para obtener información, pues la enfermedad ya se ha presentado cuando se obtiene la información de la exposición. No se puede eliminar la posibilidad que éste sesgo se halla presentado, sin embargo las técnicas sugeridas para eliminarlo fueron aplicadas: se usó un cuestionario bien estructurado y estandarizado que proveyó de ayudas de memoria como fue la rumiación mental, las encuestadoras obtuvieron los datos lo más exactamente posible y se usaron controles hospitalarios (86-88).

El sesgo del entrevistador no se cometió, ya que como se mencionó anteriormente, el personal que realizó las entrevistas no conocía la hipótesis del estudio y estaban estandarizadas.

Otro de los grandes retos de los estudios de casos y controles es poder asegurar la validez de la medición de las exposiciones y en particular de las exposiciones ocupacionales en el pasado. Los trabajadores pueden ser entrevistados, pero sus respuestas están propensas a errores en la recolección, poco entendimiento de las preguntas o mala interpretación de sus respuestas (89). Muchas de las investigaciones que se han realizado para identificar la asociación entre exposición ocupacional de los padres y desarrollo de leucemia en sus hijos han obtenido la información de la exposición a través de fuentes secundarias de información utilizando principalmente la ocupación y la rama industrial. Estudios más recientes han utilizado matrices de exposición obteniendo de fuentes secundarias estos dos indicadores para determinar exposiciones potenciales a diferentes agentes.

En muchos estudios, los riesgos estimados pueden estar subestimados, debido a las siguientes limitaciones:

- 1) El buscar la asociación con ocupaciones o ramas industriales se obtiene una gran cantidad de ocupaciones y actividades económicas, generando resultados con limitada validez, precisión y poco consistentes
- 2) Cuando los riesgos se buscan explorando las sustancias a las que los trabajadores se han expuesto, ocurre que los trabajadores desconocen las sustancias, o no recuerdan las sustancias específicas a las que estuvieron expuestos en el pasado.

- 3) Al caracterizar la exposición sólo se toma en cuenta su duración, sin considerar su frecuencia ni su intensidad y otras variables que la acompañan como el uso de equipo de protección personal.
- 4) En algunos casos las preguntas suelen ser abiertas y el no tener un listado de sustancias hace más difícil su clasificación y análisis.

En el presente estudio se consideró los aspectos antes señalados para definir la exposición ocupacional a cancerígenos y que no se han tomado en cuenta al definir exposición laboral, como son aquellas propias del ambiente de trabajo. De esta forma al tomar en cuenta no sólo los factores sino también la interacción entre ellos e incluirlos en un índice que permitiera calcular los niveles de exposición, independientemente de la actividad económica, ocupación o sustancia con las que se desarrolla el individuo, permitió que la validez y la precisión se incrementara.

La mejor forma de obtener la información necesaria para calcular el índice de exposición fue a través de un interrogatorio directo. No hay información en este estudio para suponer que los padres de ambos grupos sobre reportaran la frecuencia de exposiciones ocupacionales. Lo que sí pudo ocurrir es que los padres no recordaran exactamente todas las exposiciones a lo largo de su vida laboral, pero esa falta de precisión fue similar en los padres de los casos como de los controles y si las variables estudiadas son verdaderos factores de riesgo y si la suma de la sensibilidad más la especificidad para medir las variables fue mayor a 1, entonces los OR's calculados en el estudio estuvieron subestimados del OR real (90).

#### *Sesgo de confusión*

Rothman señala que un factor de confusión tiene tres características: 1) Es un factor de riesgo para la enfermedad 2) Esta asociado con la exposición en estudio 3) No es un paso intermedio en la secuencia causal entre la exposición y la enfermedad. En este estudio la confusión se controló por diseño y por análisis. Por diseño pareando a los casos con los controles por tres variables: sexo, edad y tipo de institución. Por análisis a través de un análisis de regresión logística no condicional.

Las variables que se controlaron por medio de la regresión fueron: Antecedentes familiares de cáncer, peso del niño al nacimiento, nivel socioeconómico, tabaquismo paterno, exposiciones en el hogar y ocupación de la madre. De estas las que cumplen las tres características para ser un confusor son: nivel socioeconómico, tabaquismo paterno y ocupación de la madre. El resto de las variables se consideraron para ver la comparabilidad de los grupos en estudio.

De estas tres variables confusoras, es importante señalar que la ocupación de la madre ha sido menos estudiada que la del padre y las asociaciones han sido también menos consistentes (32,34). Sin embargo en dos recientes estudios se identificó un incremento en el riesgo de desarrollar leucemia aguda en los hijos de madres que presentaron exposiciones ocupacionales durante el embarazo a campos electromagnéticos (91) y a disolventes orgánicos (92). En el presente estudio se identificó por medio del análisis de regresión logística que los riesgos encontrados se encontraban confundidos por la ocupación materna.

## **Comparación de los resultados con la literatura**

### *Instrumentos de medición*

El uso de las ocupaciones y las ramas industriales como factores de riesgo para el desarrollo de cáncer en su descendencia ha arrojado resultados poco precisos, en buena parte porque muchas veces se utilizan clasificaciones de ocupaciones e industrias sin considerar los aspectos metodológicos que implican el uso de estas clasificaciones (93).

En este estudio la clasificación de las ocupaciones se realizó por dos especialistas en medicina del trabajo, estandarizados y entrenados en el uso de la clasificación recomendada por la OIT (70), siguiendo la metodología recomendada para la asignación de códigos con cuatro dígitos el cual representa asignar categorías progresivamente más específicas, sin embargo como ha ocurrido en otros estudios, las ocupaciones de riesgo presentaron intervalos de confianza poco precisos.

Por esta razón la mayoría de los estudios más recientes se han enfocado a usar esta información, ocupación y actividad económica, para inferir las sustancias a las que se encuentran expuestos los trabajadores por medio de matrices de exposición (94). Algunos estudios que infirieron exposiciones, obtuvieron la ocupación de fuentes secundarias y al respecto Swaen *et al* (95), comentan que existe una alta posibilidad de resultados falsos positivos en los estudios sobre cáncer y exposiciones ocupacionales, cuando la información se obtiene de registros de cáncer o fuentes secundarias y disminuye dicho efecto cuando la información obtenida permite analizar la relación dosis respuesta del fenómeno. En el presente estudio fue posible calcular la dosis-respuesta, encontrando un gradiente de exposición tanto para el número de ocupaciones en el periodo después del nacimiento del niño índice, como con el número de periodos y con valores estadísticamente significativos en las pruebas de tendencia.

El uso de expertos es otra estrategia para evaluar la exposición, en un estudio multicéntrico se pudo identificar que la evaluación por expertos no está exenta de cometer errores de malaclasificación (96), además de los costos que genera contar con un equipo altamente calificado en la evaluación de exposiciones ocupacionales.

Reiner *et al* (97), refiere que la malaclasificación de la exposición ha sido la principal limitación en estudios de exposiciones ocupacionales de los padres como factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades en sus hijos. Esto ha dado lugar a recomendaciones principalmente para mejorar la calidad de los cuestionarios y de las técnicas de recolección de información (98).

Otra propuesta es el desarrollo de nuevos métodos más sofisticados para la evaluación de la exposición (75, 82) y de preferencia realizarla de manera cuantitativa (99), a través de modelos de estimación que incorporen los determinantes del fenómeno (frecuencia, intensidad, duración, etc.) que incrementen la exactitud y confiabilidad de la estimación de la exposición.

En el 2004 se publicaron 2 artículos sobre nuevos instrumentos de evaluación de exposiciones ocupacionales para estudios de leucemia infantil. Uno propone el uso de un cuestionario con módulos específicos de trabajo por medio de los cuales se logra una mejor caracterización de la exposición ya que considera los determinantes arriba mencionados (97). El otro es específico para la evaluación de exposición a plaguicidas y su principal aportación es el uso de iconos para facilitar la comprensión del trabajador (100).

Si bien estos instrumentos son una respuesta a la necesidad de nuevos métodos, ninguno incorpora la medición cuantitativa que integre los determinantes de la exposición. Esta es la principal aportación de este estudio ya que considera todas estas recomendaciones, tanto al momento de obtener la información pero principalmente en la forma de integrarla y resumirla a través de una fórmula matemática, en un índice de exposición es decir en un número que se traduce en un nivel de exposición.

### *Hallazgos*

De lo reportado en la literatura Savitz y Chen (32), encontraron 24 estudios relevantes sobre la asociación sobre ocupación y exposiciones laborales en los padres y la presencia de leucemia en sus hijos, todos ellos fueron casos y controles y muchos de ellos tomaron los títulos de la ocupación registrados en el certificado de nacimiento o reportados durante la entrevista para evaluar la exposición. Muchas ocupaciones fueron asociadas a cáncer infantil pero hubo inconsistencias en los datos. Savitz y Chen consideran que se debió a inconsistencias en los estudios. Las principales actividades asociadas fueron: mecánico con OR de 2.0, minero

OR 2.5 y transportista OR 1.4. Esto concuerda con los resultados del presente estudio en el que la ocupación de mecánico se comportó como un factor de riesgo en los cuatro periodos analizados pero con intervalos que incluyeron a la unidad y con intervalos de confianza muy amplios.

Colt y Blair (34), en una revisión de 48 estudios epidemiológicos concluyeron que existe una fuerte evidencia en la relación entre la exposición ocupacional de los padres a sustancias químicas y la leucemia en sus hijos, principalmente debida a pinturas, disolventes, y ocupaciones relacionadas a vehículos de motor. En este estudio los pintores fueron otras de las ocupaciones que presentaron en los cuatro periodos un incremento en el riesgo para que sus hijos desarrollaran leucemia. Con respecto a las ocupaciones relacionadas a vehículos de motor, fue precisamente la ocupación de agente de seguros la que presentó los riesgos más altos para los cuatro periodos. Aún esta categoría presentó intervalos de confianza muy amplios, pero en estudios donde el tamaño de muestra ha sido considerable el problema persiste. El número de categorías de ocupaciones y la baja prevalencia de algunas de ellas es la principal limitante que trae como consecuencia tamaños de muestra insuficientes.

Una de las fortalezas de este estudio fue el análisis de las exposiciones en diferentes periodos de vida del niño índice, lo que se conoce también como ventanas de exposición. Un estudio de cohorte que evaluó la exposición ocupacional de papás a fungicidas como riesgo para desarrollar cáncer en su descendencia y que categorizó la exposición en baja, media y altas, identificó riesgos para los altamente expuestos en los periodos: previo a la concepción, durante el embarazo y posterior al nacimiento del niño índice, con OR's de 1.7, 1.3 y 1.7 respectivamente pero nuevamente con intervalos de confianza muy amplios y con valores de p en la prueba de tendencia sin significancia estadística (101).

Estos hallazgos coinciden con este estudio, en el que los agricultores fueron una ocupación con riesgos altos en los cuatro periodos. Las pruebas de hipótesis para la tendencia de los riesgos, no se hicieron ni para ocupaciones ni para sustancias en particular, sólo se hicieron para la evaluación global de la exposición a cancerígenos, encontrándose valores de p estadísticamente significativos.

En otro estudio que utilizó ventanas de exposición llama la atención que sólo se encontró asociación para la exposición de los papás a materiales plásticos en el periodo previo a la concepción (102) En un estudio de casos y controles con 1,737 casos de leucemia, sólo encontró riesgos para la exposición a humos de escape y

partículas inhalables de hidrocarburos durante la etapa previa a la concepción, que fue la única etapa evaluada en este estudio (103).

El estudio sobre más recientemente publicado e identificado en las últimas revisiones de la literatura presenta algunas similitudes con esta investigación y merece un análisis más detallado. Ali *et al* (105), publicó en septiembre del año pasado un estudio realizado en Taiwán en el que se buscó la ocupación de los padres como factor de riesgo para el desarrollo de leucemia y tumores cerebrales en su descendencia. La clasificación de las ocupaciones se realizó utilizando la versión China de la International Standard Classification of Occupations (ISCO-88) de la OIT. Se utilizó el sistema de cuatro dígitos, siguiendo todas las recomendaciones metodológicas para su asignación (93). El análisis de las ocupaciones se hizo para tres periodos que les llamaron preconcepcional, más de un año previo del nacimiento del niño; perinatal, desde un año antes hasta el nacimiento del niño; postnatal después del nacimiento del niño.

El presente estudio utilizó la misma clasificación en su versión en español (70), y la misma metodología para la asignación de códigos. La definición de los tiempos para las ventanas de exposición también fue similar. Ali reporta que las leucemias fueron más comunes en los niños cuyos padres trabajaron como carpinteros en el periodo preconcepcional con un OR de 12.17 (IC 95% 1.36-109.2) y en el periodo perinatal con un OR de 13.08 (IC 95% 1.36-125.5), en el periodo postnatal no se presentó riesgo. La presente investigación concuerda parcialmente con esos hallazgos. Para los carpinteros se reportó en el periodo antes de la gestación del niño índice un OR de 1.87 (IC 90% 0.40-8.67), durante el embarazo un OR de 3.75 (IC 90% 0.65-21.32), durante la lactancia un OR de 6.00 (IC 90% 1.01-35.46) y después del nacimiento un OR de 2.50 (IC 90% 0.50-12.42).

Sin embargo en este estudio la variable mejor medida fue el nivel de exposición ocupacional del padre a agentes cancerígenos y el riesgo de los padres altamente expuestos fue mayor a los que no se encontraron altamente expuestos en los cuatro periodos, siendo el más alto el periodo posterior al nacimiento.

Es importante señalar que en todas las búsquedas sistematizadas de bibliografía que se han realizado durante tres años, no se ha identificado ningún artículo sobre la relación exposición ocupacional de los padres y desarrollo de leucemia aguda en sus hijos, en el que se mida de alguna manera el nivel de exposición ocupacional a cancerígenos.

Aún no está bien demostrado cómo es que el riesgo de las exposiciones ocupacionales de los padres es transmitido a su descendencia. Se han propuesto diferentes mecanismos para explicar esta relación. El más

aceptado de todos es para la etapa prenatal, en donde se 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 (36).

Al respecto Infante-Rivard y Sinnett (105) proponen que la impronta genómica, puede estar involucrada en la predisposición al cáncer y la tumorigénesis, ya que ésta consiste en modificaciones específicas de la línea germinal que producen diferencias en la expresión del material genético dependiendo de su procedencia, materna o paterna.

La impronta genómica es crucial en la embriogénesis en la cual el genoma del padre es indispensable para la función placentaria y el desarrollo embrionario, por lo que cualquier alteración en este nivel tiene importantes consecuencias; un mecanismo para una impronta anormal generadora de cáncer es la alteración de la metilación del DNA. Infante-Rivar y Sinnett proponen que la exposición a agentes químicos y físicos pueda modular el estado de metilación y consecuentemente la actividad de los alelos paternos derivados. Esta modificación epigenética puede tener un rol particular en el proceso de transformación maligna ya sea por la inactivación de alelos supresores de tumor por improntas aberrantes o por aumento de la función por pérdida de impronta en genes promotores de crecimiento es decir la activación de un alelo paterno normalmente inactivo que conduce a una inapropiada expresión.

Otra hipótesis es que existe una exposición directa de los niños a sustancias usadas en el lugar de trabajo de los padres, ya que puede ocurrir que estas sustancias son traídas al hogar en la ropa de trabajo y la piel contaminada, así como el aire exhalado de los padres especialmente en el caso de los vapores de disolventes orgánicos (102). Estas sustancias a su vez podrían penetrar por la nariz, piel o boca de los niños. Considerando que la célula pluripotencial hematopoyética puede ser más sensible al daño por exposiciones ambientales en los niños que en los adultos (22), se sugiere que los niños pueden ser particularmente susceptibles a algunas sustancias cancerígenas, incluso aún a niveles muy bajos de exposición.

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 clorados, 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 (33).

### *Conclusión*

Greenland y Maldonado (106) han señalado que para determinar algún factor como agente causal debe mantenerse el riesgo en un análisis de sensibilidad descartando los sesgos de selección y controlando por las variables confusoras y modificadoras del efecto. En este estudio se realizó un análisis de regresión logística para evaluar la confusión y la interacción y se observó que se mantuvieron los riesgos para los cuatro periodos. Sería necesario realizar un análisis de sensibilidad para poder señalar a la exposición ocupacional a cancerígenos como un agente causal. No obstante por los resultados obtenidos en éste estudio, coincidimos con otros estudios en señalar a la exposición ocupacional a cancerígenos como un factor de riesgo para el desarrollo de leucemia aguda infantil.

**TABLA 1.** Análisis simple de las variables categóricas de control en niños residentes de la Ciudad de México.

Variables	Casos (193)		Controles (193)		OR (IC 90%)	
	N	%	N	%		
<i>Tipo de leucemia</i>	LAL	163	84.5			
	LAM	30	15.5			
<i>Institución</i>	IMSS	122	63.2	124	64.2	
	SS	71	36.8	69	35.8	
<i>Antecedentes familiares de cáncer</i>		88	45.6	67	34.9	1.58 (1.09–2.27 )
<i>Sexo masculino</i>		110	57.0	115	59.6	0.90 (0.64–1.26)
<i>Edad de 2 a 5 años</i>		59	30.6	53	27.5	1.16 (0.80-1.68)
<i>Peso del niño al nacimiento &gt;3,500 g</i>		60	30.9	56	28.9	1.10 (0.77–1.59)
<i>Nivel socioeconómico. Hacinamiento alto</i>		80	41.7	71	36.8	1.22 (0.86–1.72)
<i>Edad del padre al embarazo &gt;35 años</i>		26	13.5	24	12.4	1.10 (0.67–1.81)
<i>Edad de la madre al embarazo &gt;35 años</i>		13	6.7	16	8.3	0.80 (0.42–1.51)
<i>Consumo de alcohol del padre antes del embarazo</i>		172	89.1	172	89.1	1.00 (0.58–1.71)
<i>Consumo de alcohol de la madre antes del embarazo</i>		139	72.0	154	79.8	0.65 (0.43–0.99)

LAL=Leucemia aguda linfoblástica

IMSS= Instituto Mexicano del Seguro Social

LAM=Leucemia aguda mieloide

SS =Secretaría de Salud

**TABLA 1 Continuación.** Análisis simple de las variables categóricas de control en niños residentes de la Ciudad de México.

Variables	Casos (193)		Controles (193)		OR (IC 90%)
	N	%	N	%	
<i>Tabaquismo del padre antes del embarazo</i>	118	61.1	105	54.4	1.32 (0.94–1.85)
<i>Tabaquismo del padre durante el embarazo</i>	107	55.4	88	45.6	1.49 (1.06–2.08)
<i>Tabaquismo del padre después del embarazo</i>	117	60.6	110	57.0	1.16 (0.81–1.67)
<i>Tabaquismo de la madre antes del embarazo</i>	35	18.1	49	25.4	0.65 (0.43–0.98)
<i>Tabaquismo de la madre durante el embarazo</i>	7	3.6	10	5.2	0.69 (0.30–1.58)
<i>Tabaquismo de la madre durante la lactancia</i>	9	4.7	3	1.6	3.10 (1.02–9.40)
<i>Tabaquismo de la madre después del embarazo</i>	32	16.6	37	19.2	0.84 (0.54–1.30)
<i>Exposición en el hogar a cancerígenos</i>	46	23.8	29	15.1	1.77 (1.15–2.73)

**TABLA 2.** Análisis simple de las variables continuas de control en niños residentes de la Ciudad de México.

Variable	Casos (193)		Controles (193)		P*
	Mediana	Mínimo- Máximo	Mediana	Mínimo- Máximo	
<i>Edad del niño en meses al momento del diagnóstico<sup>1</sup> o entrevista<sup>2</sup></i>	72	3-208	79	0-190	0.89
<i>Peso al nacimiento en gramos</i>	3200	1350-5100	3113	1000-5200	0.10
<i>Edad del padre al embarazo del niño índice</i>	27	15-52	26	16-50	0.13
<i>Edad de la madre al embarazo del niño índice</i>	25	14-46	24	15-45	0.17

\*U de Mann-Whitney <sup>1</sup>Casos <sup>2</sup>Controles

**Tabla 3.** Análisis bivariado de las veinte ocupaciones más frecuentes del padre dos años antes de la gestación de niño índice utilizando para su codificación los cuatro dígitos de la Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones de la OIT.

Ocupación	Casos		Controles		OR (IC 90%)
	N	%	N	%	
<i>Contador</i>	4	2.1	5	2.6	1
<i>Conductor de automotores</i>	17	8.8	12	6.2	1.77 (0.49-6.27)
<i>Albañil</i>	17	8.8	10	5.2	2.12 (0.58-7.66)
<i>Operador de otras máquinas</i>	14	7.3	7	3.6	2.50 (0.65-9.55)
<i>Agente de seguros</i>	11	5.7	1	0.5	13.75 (1.78-105.93)
<i>Mecánico</i>	9	4.7	4	2.1	2.81 (0.63-12.37)
<i>Intendencia</i>	8	4.1	7	3.6	1.42 (0.35-5.75)
<i>Vendedor de tienda</i>	7	3.6	9	4.7	0.97 (0.24-3.86)
<i>Agricultor</i>	7	3.6	3	1.6	2.91 (0.59-14.20)
<i>Empaquetador</i>	7	3.6	3	1.6	2.91 (0.59-14.20)
<i>Carpintero</i>	6	3.1	4	2.1	1.87 (0.40-8.67)
<i>Vendedor de puesto</i>	5	2.6	7	3.6	0.89 (0.20-3.86)
<i>Pintor</i>	5	2.6	5	2.6	1.25 (0.27-5.69)
<i>No trabajó</i>	4	2.1	15	7.8	0.33 (0.08-1.40)
<i>Gerentes y directores</i>	4	2.1	8	4.1	0.62 (0.14-2.78)
<i>Almacenista</i>	4	2.1	8	4.1	0.62 (0.14-2.78)
<i>Mesero</i>	4	2.1	6	3.1	0.83 (0.18-3.85)
<i>Herrero</i>	4	2.1	3	1.6	1.66 (0.31-8.87)
<i>Profesor</i>	3	1.6	5	2.6	0.75 (0.14-3.83)
<i>Cargador</i>	3	1.6	6	3.1	0.62 (0.12-3.10)
<i>Operador de máquinas para metales</i>	2	1.0	6	3.1	0.41 (0.07-2.37)
<i>Capturistas y programadores</i>	1	0.5	5	2.6	0.25 (0.03-2.06)

**Tabla 4.** Análisis bivariado de las veinte ocupaciones más frecuentes del padre durante la gestación de niño índice utilizando para su codificación los cuatro dígitos de la Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones de la OIT.

Ocupación	Casos		Controles		OR
	N	%	N	%	(IC 90%)
<i>Contador</i>	4	2.1	5	2.6	1
<i>Conductor de automotores</i>	18	9.3	17	8.8	1.32 (0.38-4.55)
<i>Albañil</i>	14	7.3	11	5.7	1.51 (0.43-5.76)
<i>Operador de otras máquinas</i>	12	6.2	6	3.1	2.50 (0.63-9.89)
<i>Agente de seguros</i>	8	4.1	1	0.5	10.00 (1.26-78.79)
<i>Mecánico</i>	9	4.7	4	2.1	1.87 (0.46-7.62)
<i>Intendencia</i>	6	3.1	5	2.6	1.50 (0.33-6.63)
<i>Vendedor de tienda</i>	7	3.6	12	6.2	0.72 (0.18-2.82)
<i>Agricultor</i>	7	3.6	3	1.6	2.91 (0.59-14.20)
<i>Empaquetador</i>	5	2.6	3	1.6	2.08 (0.40-10.64)
<i>Carpintero</i>	6	3.1	2	1.0	3.75 (0.65-21.32)
<i>Vendedor de puesto</i>	8	4.1	8	4.1	1.25 (0.31-4.95)
<i>Pintor</i>	7	3.6	5	2.6	1.75 (0.40-7.57)
<i>No trabajó</i>	7	3.6	9	4.7	0.97 (0.24-3.86)
<i>Gerentes y directores</i>	4	2.1	8	4.1	0.62 (0.14-2.78)
<i>Almacenista</i>	5	2.6	7	3.6	0.89 (0.20-3.86)
<i>Mesero</i>	4	2.1	3	1.6	1.66 (0.31-8.87)
<i>Herrero</i>	3	1.6	2	1.0	1.87 (0.29-12.08)
<i>Profesor</i>	4	2.1	6	3.1	0.83 (0.18-3.85)
<i>Cargador</i>	3	1.6	8	4.1	0.46 (0.09-2.24)
<i>Operador de máquinas para metales</i>	2	1.0	5	2.6	0.50 (0.08-2.91)
<i>Capturistas y programadores</i>	2	1.0	4	2.1	0.62 (0.10-3.78)

**Tabla 5.** Análisis bivariado de las veinte ocupaciones más frecuentes del padre durante la lactancia del niño índice utilizando para su codificación los cuatro dígitos de la Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones de la OIT.

Ocupación	Casos		Controles		OR (IC 90%)
	N	%	N	%	
<i>Contador</i>	3	1.6	6	2.6	1
<i>Conductor de automotores</i>	19	9.8	19	9.8	2.00 (0.55-7.19)
<i>Albañil</i>	14	7.3	8	4.1	3.50 (0.88-13.81)
<i>Operador de otras máquinas</i>	13	6.7	7	3.6	3.71(0.92-14.99)
<i>Agente de seguros</i>	8	4.1	1	0.5	16.00 (1.96-130.23)
<i>Mecánico</i>	9	4.7	7	3.6	2.57 (0.61-10.72)
<i>Intendencia</i>	6	3.1	3	1.6	4.00 (0.77-20.72)
<i>Vendedor de tienda</i>	7	3.6	9	4.7	1.55 (0.37-6.48)
<i>Agricultor</i>	7	3.6	3	1.6	4.66 (0.91-23.70)
<i>Empaquetador</i>	4	2.1	2	1.0	4.00 (0.63-25.16)
<i>Carpintero</i>	6	3.1	2	1.0	6.00 (1.01-35.46)
<i>Vendedor de puesto</i>	8	4.1	8	4.1	2.00 (0.48-8.31)
<i>Pintor</i>	7	3.6	4	2.1	3.50 (0.74-16.56)
<i>No trabajó</i>	6	3.1	7	7.8	1.71 (0.39-7.53)
<i>Gerentes y directores</i>	4	2.1	8	4.1	1.00 (0.21-4.65)
<i>Almacenista</i>	5	2.6	8	4.1	1.25 (0.28-5.56)
<i>Mesero</i>	4	2.1	4	2.1	2.00 (0.38-10.36)
<i>Herrero</i>	3	1.6	3	1.6	2.00 (0.33-11.82)
<i>Profesor</i>	4	2.1	8	4.1	1.00 (0.21-4.65)
<i>Cargador</i>	3	1.6	6	3.1	0.85 (0.16-4.35)
<i>Operador de máquinas para metales</i>	2	1.0	7	3.6	0.57 (0.09-3.31)
<i>Capturistas y programadores</i>	2	1.0	3	1.6	1.33 (0.20-8.90)

**Tabla 6.** Análisis bivariado de las veinte ocupaciones más frecuentes del padre después del nacimiento del niño índice utilizando para su codificación los cuatro dígitos de la Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones de la OIT.

Ocupación	Casos		Controles		OR (IC 90%)
	N	%	N	%	
<i>Contador</i>	4	2.1	5	2.6	1
<i>Conductor de automotores</i>	19	9.8	18	9.3	1.31 (0.38-4.50)
<i>Albañil</i>	15	7.8	9	4.7	2.08 (0.56-7.66)
<i>Operador de otras máquinas</i>	15	7.8	6	3.1	3.12 (0.80-12.17)
<i>Agente de seguros</i>	9	4.7	1	0.5	11.25 (1.44-87.84)
<i>Mecánico</i>	9	4.7	5	2.6	2.25 (0.53-9.44)
<i>Intendencia</i>	7	3.6	3	1.6	2.97 (0.59-14.20)
<i>Vendedor de tienda</i>	7	3.6	13	6.7	0.67 (0.17-2.58)
<i>Agricultor</i>	7	3.6	3	1.6	2.91 (0.59-14.20)
<i>Empaquetador</i>	5	2.6	2	1.0	3.12 (0.53-18.23)
<i>Carpintero</i>	6	3.1	3	1.6	2.50 (0.50-12.42)
<i>Vendedor de puesto</i>	7	3.6	9	4.7	0.97 (0.24-3.86)
<i>Pintor</i>	6	3.1	6	3.1	1.25 (0.29-5.36)
<i>No trabajó</i>	0	0.0	1	0.5	SIN DATO
<i>Gerentes y directores</i>	4	2.1	6	3.1	0.83 (0.18-3.85)
<i>Almacenista</i>	5	2.6	9	4.7	0.69 (0.16-2.91)
<i>Mesero</i>	4	2.1	4	2.1	1.25 (0.25-6.21)
<i>Herrero</i>	2	1.0	2	1.0	1.25 (0.17-9.05)
<i>Profesor</i>	4	1.6	9	4.7	0.55 (0.12-2.44)
<i>Cargador</i>	3	1.6	10	5.2	0.37 (0.08-1.76)
<i>Operador de máquinas para metales</i>	2	1.0	5	2.6	0.50 (0.08-2.91)
<i>Capturistas y programadores</i>	3	1.6	3	1.6	1.25 (0.22-7.10)



**Tabla 7.** Análisis bivariado de las ocupaciones del padre dos años antes de la gestación del niño índice agrupadas por el primer dígito de la Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones de la OIT.

Ocupación	Casos		Controles		OR (IC 90%)
	N	%	N	%	
<i>Profesionales científicos e intelectuales</i>	7	3.6	8	4.1	1
<i>Poder ejecutivo, directores, gerentes y fuerzas armadas</i>	6	3.1	9	4.7	0.76 (0.22-2.56)
<i>Técnicos y profesionales de nivel medio</i>	28	14.5	19	9.8	1.68 (0.63-4.49)
<i>Empleados de oficina</i>	12	6.2	17	8.8	0.80 (0.28-2.31)
<i>Trabajadores de servicios y vendedores</i>	20	10.4	25	13.0	0.91 (0.34-2.44)
<i>Actividades agropecuarias</i>	8	4.1	4	2.1	2.28 (0.61-8.54)
<i>Oficiales, operarios y artesanos</i>	52	26.9	44	22.8	1.31 (0.54-3.37)
<i>Operadores de instalaciones y máquinas</i>	34	17.6	26	13.5	1.49 (0.57-3.87)
<i>Trabajadores no calificados</i>	22	11.4	26	13.5	0.96 (0.36-2.56)
<i>No trabajó</i>	4	2.1	15	7.8	0.30 (0.08-1.07)
<i>Total</i>	193	100	193	100	

**Tabla 8.** Análisis bivariado de las ocupaciones del padre durante la gestación del niño índice agrupadas por el primer dígito de la Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones de la OIT.

Ocupación	Casos		Controles		OR (IC 90%)
	N	%	N	%	
<i>Profesionales científicos e intelectuales</i>	10	5.2	11	5.7	1
<i>Poder ejecutivo, directores, gerentes y fuerzas armadas</i>	5	2.6	9	4.7	0.61 (0.19-1.96)
<i>Técnicos y profesionales de nivel medio</i>	23	11.9	20	10.4	1.26 (0.52-3.04)
<i>Empleados de oficina</i>	12	6.2	16	8.3	0.82 (0.31-2.14)
<i>Trabajadores de servicios y vendedores</i>	23	11.9	26	13.5	0.97 (0.41-2.29)
<i>Actividades agropecuarias</i>	7	3.6	4	2.1	1.92 (0.54-6.76)
<i>Oficiales, operarios y artesanos</i>	53	27.5	44	22.8	1.32 (0.59-2.92)
<i>Operadores de instalaciones y máquinas</i>	34	17.6	29	15.0	1.29 (0.56-2.95)
<i>Trabajadores no calificados</i>	19	9.8	25	13.0	0.83 (0.34-2.00)
<i>No trabajó</i>	7	3.6	9	4.7	0.85 (0.28-2.56)
<i>Total</i>	193	100	193	100	

**Tabla 9.** Análisis bivariado de las ocupaciones del padre durante la lactancia del niño índice agrupadas por el primer dígito de la Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones de la OIT.

Ocupación	Casos		Controles		OR (IC 90%)
	N	%	N	%	
<i>Profesionales científicos e intelectuales</i>	10	5.2	13	6.7	1
<i>Poder ejecutivo, directores, gerentes y fuerzas armadas</i>	5	2.6	9	4.7	0.72 (0.22-2.27)
<i>Técnicos y profesionales de nivel medio</i>	24	12.4	24	12.4	1.30 (0.56-3.00)
<i>Empleados de oficina</i>	11	5.7	15	7.8	0.95 (0.36-2.46)
<i>Trabajadores de servicios y vendedores</i>	24	12.4	24	12.4	1.30 (0.56-3.00)
<i>Actividades agropecuarias</i>	6	3.1	5	2.6	1.56 (0.46-5.24)
<i>Oficiales, operarios y artesanos</i>	54	28.0	42	21.8	1.67 (0.77-3.61)
<i>Operadores de instalaciones y máquinas</i>	36	18.7	35	18.1	1.33 (0.60-2.95)
<i>Trabajadores no calificados</i>	17	8.8	19	9.8	1.16 (0.48-2.81)
<i>No trabajó</i>	6	3.1	7	3.6	1.11 (0.35-3.50)
<i>Total</i>	193	100	193	100	

**Tabla 10.** Análisis bivariado de las ocupaciones del padre después del nacimiento del niño índice agrupadas por el primer dígito de la Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones de la OIT.

Ocupación	Casos		Controles		OR (IC 90%)
	N	%	N	%	
<i>Profesionales científicos e intelectuales</i>	12	6.2	12	6.2	1
<i>Poder ejecutivo, directores, gerentes y fuerzas armadas</i>	6	3.1	7	3.6	0.85 (0.27-2.66)
<i>Técnicos y profesionales de nivel medio</i>	24	12.4	27	14.0	0.88 (0.39-2.00)
<i>Empleados de oficina</i>	12	6.2	16	8.3	0.75 (0.29-1.88)
<i>Trabajadores de servicios y vendedores</i>	24	12.4	29	15.0	0.82 (0.36-1.86)
<i>Actividades agropecuarias</i>	7	3.6	5	2.6	1.40 (0.43-4.52)
<i>Oficiales, operarios y artesanos</i>	51	26.4	43	22.3	1.18 (0.55-2.51)
<i>Operadores de instalaciones y máquinas</i>	38	19.7	31	16.1	1.22 (0.56-2.67)
<i>Trabajadores no calificados</i>	19	9.8	22	11.4	0.86 (0.37-2.01)
<i>No trabajó</i>	0	0.0	1	0.5	SIN DATO
<i>Total</i>	193	100	193	100	

**TABLA 11.** Análisis bivariado del nivel de exposición ocupacional del padre a agentes cancerígenos en diferentes periodos de vida del niño índice.

Variables	Casos		Controles		OR (IC 90%)
	(193)		(193)		
	N	%	N	%	
<i>Al menos una ocupación con alta exposición antes de la gestación del niño índice</i>	<b>45</b>	<b>23.3</b>	<b>28</b>	<b>14.5</b>	<b>1.79 (1.15–2.77)*</b>
	8	4.1	3	1.6	2.74 (0.88–8.44)**
<i>Al menos una ocupación con alta exposición durante la gestación del niño índice</i>	<b>42</b>	<b>21.8</b>	<b>26</b>	<b>13.5</b>	<b>1.79 (1.13–2.80)*</b>
	1	0.5	1	0.5	1.0 (0.09-10.30)**
<i>Al menos una ocupación con alta exposición durante la lactancia del niño índice</i>	<b>39</b>	<b>20.2</b>	<b>22</b>	<b>11.4</b>	<b>1.97 (1.22–3.16)*</b>
	2	1.0	0	0.0	SIN DATO**
<i>Al menos una ocupación con alta exposición después del nacimiento del niño índice</i>	<b>55</b>	<b>28.5</b>	<b>29</b>	<b>15.0</b>	<b>2.25 (1.47–3.43)*</b>
	53	27.5	25	13.0	2.54 (1.63–3.95)**
<i>Al menos una ocupación con alta exposición global, considerando los cuatro periodos</i>	<b>63</b>	<b>32.6</b>	<b>35</b>	<b>18.1</b>	<b>2.18 (1.47–3.25)*</b>
	54	28.0	27	14.0	2.38 (1.55-3.66)**

\*Resultados obtenidos utilizando la formula 2

\*\*Resultados obtenidos utilizando la formula 1

**TABLA 12.** Análisis bivariado del número de ocupaciones con alta exposición del padre a agentes cancerígenos después del nacimiento del niño índice.

Variables	Casos (193)		Controles (193)		OR (IC 90%)
	N	%	N	%	
<i>Ninguna ocupación con alta exposición</i>	138	71.5	164	85.0	1
<i>Una ocupación con alta exposición</i>	44	22.8	28	14.5	1.87 (1.20-2.90)
<i>Dos ocupaciones con alta exposición</i>	9	4.7	1	0.5	10.69 (1.86-61.14)
<i>Tres ocupaciones con alta exposición</i>	2	1.0	0	0.0	SIN DATO

\*Ji cuadrada de tendencia=13.70 p=0.0001

**TABLA 13.** Análisis bivariado del número de periodos con alta exposición ocupacional del padre a agentes cancerígenos.

Variables	Casos (193)		Controles (193)		OR (IC 90%)
	N	%	N	%	
<i>Ningún periodo con alta exposición</i>	130	67.4	158	81.9	1
<i>Un periodo con alta exposición</i>	21	10.9	8	4.1	3.19 (1.56-6.49)
<i>Dos periodos con alta exposición</i>	1	0.5	3	1.6	0.40 (0.06-2.73)
<i>Tres periodos con alta exposición</i>	6	3.1	5	2.6	1.45 (0.52-4.02)
<i>Cuatro periodos con alta exposición</i>	35	18.1	19	9.8	2.23 (1.34-3.71)

\*Ji cuadrada de tendencia=7.23 p=0.007

**TABLA 14.** Análisis bivariado del número de periodos con alta exposición ocupacional del padre a agentes cancerígenos, diferenciando por tipo de periodo.

Variables	Casos (193)		Controles (193)		OR (IC 90%)
	N	%	N	%	
<i>Ningún periodo con alta exposición</i>	130	67.4	158	81.9	1
<i>Un periodo con alta exposición</i>	21	10.9	8	4.1	3.19 (1.57-6.71)*
<i>Alta exposición sólo antes de la gestación</i>	7	3.6	4	2.1	2.12 (0.73-6.59)
<i>Alta exposición sólo durante la gestación y/o lactancia</i>	1	0.5	0	0.0	SIN DATO
<i>Alta exposición sólo después del nacimiento</i>	13	6.7	4	2.1	3.95 (1.53-11.28)
<i>Dos periodos con alta exposición</i>	5	2.6	6	3.1	1.01(0.34-2.88)*
<i>Alta exposición antes de la gestación y durante el embarazo y lactancia</i>	0	0.0	2	1.0	SIN DATO
<i>Alta exposición durante el embarazo, lactancia y después del nacimiento</i>	4	2.1	3	1.6	1.62 (0.42-6.51)
<i>Alta exposición antes de la gestación y después del nacimiento</i>	1	0.5	1	0.5	1.21 (0.06-23.22)
<i>Tres periodos con alta exposición</i>	37	19.2	21	10.9	2.14 (1.31-3.51)*

\*Ji cuadrada de tendencia= 7.48 p=0.006

**Tabla 15.** Análisis simple de las veinte ocupaciones maternas más frecuentes antes de la gestación del niño índice, utilizando para su codificación los cuatro dígitos de la Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones de la OIT.

Ocupación	Casos		Controles		OR (IC 90%)
	N	%	N	%	
<i>Amas de casa</i>	63	32.1	74	38.5	1
<i>Doméstica</i>	35	18.1	13	6.7	3.16 (1.72-5.78)
<i>Operadora de maquinaria</i>	19	9.8	8	4.1	2.79 (1.22-6.67)
<i>Secretaria</i>	11	5.7	13	6.7	0.99 (0.47-2.06)
<i>Vendedora tienda</i>	10	5.2	23	11.9	0.51 (0.25-1.01)
<i>Costurera</i>	8	4.1	7	3.6	1.34 (0.54-3.28)
<i>Camarista</i>	5	2.6	4	2.1	1.46 (0.47-4.58)
<i>Oficinista</i>	5	2.6	4	2.1	1.46 (0.47-4.58)
<i>Vendedora puesto</i>	4	2.1	3	1.6	1.56 (0.43-5.67)
<i>Cajera</i>	4	2.1	2	1.0	2.34 (0.55-10.03)
<i>Trabajadora de la salud</i>	4	2.1	2	1.0	2.34 (0.55-10.03)
<i>Empaquetadora</i>	3	1.6	7	3.6	0.50 (0.15-1.62)
<i>Agricultora</i>	3	3.0	2	1	1.76 (0.38-8.11)
<i>Estilista</i>	3	1.6	2	1.0	1.76 (0.38-8.11)
<i>Mesera</i>	3	1.6	2	1.0	1.76 (0.38-8.11)
<i>Profesora</i>	2	1.0	2	1.0	1.17 (0.22-6.23)
<i>Niñera</i>	1	0.5	3	1.6	0.39 (0.05-2.67)
<i>Cocinera</i>	0	0.0	5	2.6	SIN DATO
<i>Capturistas y programadoras</i>	0	0.0	4	2.1	SIN DATO
<i>Gerentes y directoras</i>	0	0.0	3	1.6	SIN DATO



**Tabla 16.** Análisis simple de las ocupaciones maternas antes de la gestación del niño índice agrupadas por el primer dígito de la Clasificación Internacional Unificada de Ocupaciones de la OIT.

Ocupación	Casos		Controles		OR (IC 90%)
	N	%	N	%	
<i>Amas de casa</i>	63	32.6	74	38.3	1
<i>Poder ejecutivo, directoras, gerentes y fuerzas armadas</i>	0	0.0	3	1.6	SIN DATO
<i>Profesionales científicas e intelectuales</i>	3	1.6	3	1.6	1.17 (0.29-4.63)
<i>Técnicas y profesionales de nivel medio</i>	9	4.7	6	3.1	1.76 (0.70-4.38)
<i>Empleadas de oficina</i>	20	10.4	24	12.4	0.97 (0.55-1.73)
<i>Trabajadoras de servicios y vendedoras</i>	22	11.4	39	20.2	0.66 (0.39-1.11)
<i>Actividades agropecuarias</i>	4	2.1	2	1.0	2.34 (0.55-10.03)
<i>Oficiales, operarias y artesanas</i>	10	5.2	9	4.7	1.30 (0.58-2.92)
<i>Operadoras de instalaciones y máquinas</i>	19	9.8	8	4.1	2.79 (1.32-5.89)
<i>Trabajadoras no calificadas</i>	43	22.3	25	13.0	2.02 (1.22-3.33)
<i>Total</i>	193	100	193	100	

**Tabla 17.** Análisis simple de las ocupaciones maternas durante la gestación del niño índice agrupadas por el primer dígito de la Clasificación Internacional Unificada de Ocupaciones de la OIT.

Ocupación	Casos		Controles		OR (IC 90%)
	N	%	N	%	
<i>Amas de casa</i>	152	78.8	134	69.4	1
<i>Poder ejecutivo, directoras, gerentes y fuerzas armadas</i>	2	1.0	3	1.6	0.58 (0.12-2.67)
<i>Profesionales científicas e intelectuales</i>	0	0.0	4	2.1	SIN DATO
<i>Técnicas y profesionales de nivel medio</i>	4	2.1	5	2.6	0.70 (0.23-2.16)
<i>Empleadas de oficina</i>	9	4.7	15	7.8	0.52 (0.25-1.08)
<i>Trabajadoras de servicios y vendedoras</i>	8	4.1	19	9.8	0.37 (0.18-0.76)
<i>Actividades agropecuarias</i>	0	0.0	0	0.0	0.0
<i>Oficiales, operarias y artesanas</i>	2	1.0	5	2.6	0.35 (0.08-1.41)
<i>Operadoras de instalaciones y máquinas</i>	3	1.6	1	0.5	2.64 (0.39-17.84)
<i>Trabajadoras no calificadas</i>	13	6.7	7	3.6	1.63 (0.73-3.62)
<b>Total</b>	<b>193</b>	<b>100</b>	<b>193</b>	<b>100</b>	

**Tabla 18.** Análisis simple de las ocupaciones maternas durante la lactancia del niño índice agrupadas por el primer dígito de la Clasificación Internacional Unificada de Ocupaciones de la OIT.

Ocupación	Casos		Controles		OR (IC 90%)
	N	%	N	%	
<i>Amas de casa</i>	160	82.9	150	77.7	1
<i>Poder ejecutivo, directoras, gerentes y fuerzas armadas</i>	2	1.0	3	1.6	0.62 (0.13-2.83)
<i>Profesionales científicas e intelectuales</i>	0	0.0	4	2.1	SIN DATO
<i>Técnicas y profesionales de nivel medio</i>	1	0.5	4	2.1	0.23 (0.03-1.48)
<i>Empleadas de oficina</i>	7	3.6	7	3.6	0.93 (0.38-2.30)
<i>Trabajadoras de servicios y vendedoras</i>	6	3.1	15	7.8	0.37 (0.16-0.84)
<i>Actividades agropecuarias</i>	0	0.0	0	0.0	0.0
<i>Oficiales, operarias y artesanas</i>	2	1.0	4	2.1	0.46 (0.11-1.97)
<i>Operadoras de instalaciones y máquinas</i>	3	1.6	2	1.0	1.40 (0.31-6.38)
<i>Trabajadoras no calificadas</i>	12	6.2	4	2.1	2.81 (1.06-7.40)
<b>Total</b>	<b>193</b>	<b>100</b>	<b>193</b>	<b>100</b>	

**Tabla 19.** Análisis simple de las ocupaciones maternas después del nacimiento del niño índice agrupadas por el primer dígito de la Clasificación Internacional Unificada de Ocupaciones de la OIT.

Ocupación	Casos		Controles		OR (IC 90%)
	N	%	N	%	
<i>Amas de casa</i>	112	58.0	112	58.0	1
<i>Poder ejecutivo, directoras, gerentes y fuerzas armadas</i>	3	1.6	4	2.1	0.75 (0.20-2.68)
<i>Profesionales científicas e intelectuales</i>	1	0.5	6	3.1	0.16 (0.02-0.99)
<i>Técnicas y profesionales de nivel medio</i>	5	2.6	5	2.6	1.00 (0.34-2.89)
<i>Empleadas de oficina</i>	13	6.7	13	6.7	1.00 (0.50-1.97)
<i>Trabajadoras de servicios y vendedoras</i>	14	7.3	30	15.5	0.46 (0.26-0.83)
<i>Actividades agropecuarias</i>	0	0.0	0	0.00	0.00
<i>Oficiales, operarias y artesanas</i>	7	3.6	7	3.6	1.00 (0.40-2.47)
<i>Operadoras de instalaciones y máquinas</i>	6	3.1	4	2.1	1.50 (0.50-4.43)
<i>Trabajadoras no calificadas</i>	32	16.6	12	6.2	2.66 (1.46-4.85)
<i>Total</i>	193	100	193	100	

**Tabla 20.** Análisis simple de las ocupaciones maternas en cada periodo agrupadas en tres categorías.

Ocupación	Casos		Controles		OR (IC 90%)
	N	%	N	%	
<b>Antes de la gestación</b>					
<i>Actividades sin riesgo</i>	131	67.9	160	82.9	1
<i>Operadoras de instalaciones y máquinas</i>	19	9.8	8	4.1	2.90 (1.41-5.95)
<i>Trabajadoras no calificadas</i>	43	22.3	25	13.0	2.10 (1.33-3.31)
<b>Durante la gestación</b>					
<i>Actividades sin riesgo</i>	177	91.7	185	95.9	1
<i>Operadoras de instalaciones y máquinas</i>	3	1.6	1	0.5	3.13 (0.46-21.11)
<i>Trabajadoras no calificadas</i>	13	6.7	7	3.6	1.94 (0.88-4.27)
<b>Durante la lactancia</b>					
<i>Actividades sin riesgo</i>	178	92.2	187	96.9	1
<i>Operadoras de instalaciones y máquinas</i>	3	1.6	2	1.0	1.57 (0.34-7.14)
<i>Trabajadoras no calificadas</i>	12	6.2	4	2.1	3.15 (1.20-8.27)
<b>Después del nacimiento</b>					
<i>Actividades sin riesgo</i>	155	80.3	177	91.7	1
<i>Operadoras de instalaciones y máquinas</i>	6	3.1	4	2.1	1.71 (0.58-5.02)
<i>Trabajadoras no calificadas</i>	32	16.6	12	6.2	3.04 (1.69-5.46)

**Tabla 21.** Análisis estratificado para la exposición ocupacional del padre a cancerígenos dos años antes de la gestación del niño índice por las variables de control.

Nivel de exposición	Variable	Casos		Controles		Asociación cruda	Asociación ajustada
		N	%	N	%	OR (IC 90%)	OR <sub>MH</sub> (IC 90%)
"Altamente expuesto"	Masculino	26	23.6	17	14.8	1.78 1.01-3.15	1.79 1.14-2.81
	Femenino	19	22.9	11	14.1	1.80 0.91-3.59	
"Altamente expuesto"	Antecedentes familiares de cáncer	20	22.7	10	14.9	1.67 0.83-3.38	1.83 1.16-2.27
	Sin antecedentes familiares de cáncer	25	23.8	18	14.4	1.87 1.06-3.29	
"Altamente expuesto"	Peso al nacimiento =>3,500 g	10	16.9	5	9.1	2.04 0.78-5.32	1.80 1.15-2.83
	Peso al nacimiento <3,500 g	35	26.5	23	17.0	1.77 1.07-2.90	
"Altamente expuesto"	Nivel socioeconómico Hacinamiento alto	18	22.5	12	16.9	1.42 0.72-2.82	1.76 1.24-2.77
	Nivel socioeconómico Sin alto hacinamiento	27	24.1	16	13.1	2.08 1.17-3.68	
"Altamente expuesto"	Edad paterna >35 años	9	34.6	7	29.2	1.28 0.47-3.51	1.79 1.06-3.03
	Edad paterna =<35 años	36	21.6	21	12.4	1.93 1.18-3.17	
"Altamente expuesto"	Edad materna >35 años	3	23.1	5	31.3	0.66 0.16-2.67	1.78 1.13-2.80
	Edad materna =<35 años	42	23.3	23	13.0	2.03 1.27-3.25	
"Altamente expuesto"	Consumo de alcohol del padre antes del embarazo	41	23.8	25	14.5	1.84 1.16-2.92	1.78 1.13-2.80
	Sin consumo de alcohol del padre antes del embarazo	4	19.0	3	14.3	1.41 0.35-5.57	
"Altamente expuesto"	Consumo de alcohol de la madre antes del embarazo	29	20.9	23	14.9	1.50 0.90-2.49	1.69 1.07-2.67
	Sin consumo de alcohol de la madre antes del embarazo	16	29.6	5	12.8	2.86 1.13-7.24	

**Tabla 21 Continuación.** Análisis estratificado para la exposición ocupacional del padre a cancerígenos dos años antes de la gestación del niño índice por las variables de control.

Nivel de exposición	Variable	Casos		Controles		Asociación cruda	Asociación ajustada
		N	%	N	%	OR (IC 90%)	OR <sub>MH</sub> (IC 90%)
"Altamente expuesto"	<i>Tabaquismo del padre antes del embarazo</i>	22	18.6	17	16.2	1.18 0.66-2.12	1.80 1.14-2.83
	<i>Sin tabaquismo del padre antes del embarazo</i>	23	30.7	11	12.5	3.09 1.58-6.05	
"Altamente expuesto"	<i>Tabaquismo de la madre antes del embarazo</i>	7	20.0	8	16.3	1.28 0.50-3.28	1.77 1.12-2.78
	<i>Sin tabaquismo de la madre antes del embarazo</i>	38	24.1	20	13.9	1.96 1.19-3.24	
"Altamente expuesto"	<i>Exposiciones a cancerígenos en el hogar</i>	11	23.9	2	6.9	4.24 1.11-16.08	1.84 1.17-2.89
	<i>Sin exposiciones a cancerígenos en el hogar</i>	34	23.1	26	16.0	1.59 0.99-2.57	

**Tabla 22.** Análisis estratificado para la exposición ocupacional del padre a cancerígenos durante la gestación del niño índice por las variables de control.

Nivel de exposición	Variable	Casos		Controles		Asociación cruda	Asociación ajustada
		N	%	N	%	OR (IC 90%)	OR <sub>MH</sub> (IC 90%)
"Altamente expuesto"	Masculino	27	24.5	14	12.2	2.34 1.29-4.25	1.79 1.14-2.81
	Femenino	15	18.1	12	15.4	1.21 0.60-2.43	
"Altamente expuesto"	Antecedentes familiares de cáncer	16	18.2	9	13.4	1.43 0.68-3.01	1.83 1.16-2.89
	Sin antecedentes familiares de cáncer	26	24.8	17	13.6	2.11 1.19-3.72	
"Altamente expuesto"	Peso al nacimiento =>3,500 g	11	18.6	4	7.3	3.25 1.19-8.88	1.80 1.15-2.83
	Peso al nacimiento <3,500 g	30	22.7	22	16.3	1.52 0.91-2.54	
"Altamente expuesto"	Nivel socioeconómico Hacinamiento alto	18	22.5	13	18.3	1.29 0.66-2.53	1.77 1.15-2.83
	Nivel socioeconómico Sin alto hacinamiento	24	21.4	13	10.7	2.26 1.22-4.17	
"Altamente expuesto"	Edad paterna >35 años	7	26.9	4	16.7	1.84 0.57-5.86	1.78 1.13-2.79
	Edad paterna =<35 años	35	21.0	22	13.0	1.77 1.08-2.88	
"Altamente expuesto"	Edad materna >35 años	2	15.4	3	18.8	0.78 0.15-4.08	1.78 1.13-2.80
	Edad materna =<35 años	40	22.2	23	13.0	1.91 1.19-3.06	
"Altamente expuesto"	Consumo de alcohol del padre antes del embarazo	39	22.7	23	13.41	1.90 1.18-3.3.05	1.78 1.13-2.80
	Sin consumo de alcohol del padre antes del embarazo	3	14.3	3	14.3	1.00 0.23-4.26	
"Altamente expuesto"	Consumo de alcohol de la madre antes del embarazo	23	16.5	20	13.0	1.33 0.69-2.54	1.69 1.07-2.67
	Sin consumo de alcohol de la madre antes del embarazo	19	35.2	6	15.4	2.98 1.25-7.10	



**Tabla 22 Continuación.** Análisis estratificado para la exposición ocupacional del padre a cancerígenos durante la gestación del niño índice por las variables de control.

Nivel de exposición	Variable	Casos		Controles		Asociación cruda	Asociación ajustada
		N	%	N	%	OR (IC 90%)	OR <sub>MH</sub> (IC 90%)
"Altamente expuesto"	<i>Tabaquismo del padre antes del embarazo</i>	21	1.8	17	16.2	1.12* 0.62-2.01	1.80 1.14-2.83
	<i>Sin tabaquismo del padre antes del embarazo</i>	21	28.0	9	10.2	3.41* 1.66-6.99	
"Altamente expuesto"	<i>Tabaquismo del padre durante el embarazo</i>	18	16.8	12	13.6	1.28 0.65-2.49	1.85 1.18-2.92
	<i>Sin tabaquismo del padre durante el embarazo</i>	24	27.9	14	13.3	2.51 1.35-4.65	
"Altamente expuesto"	<i>Tabaquismo de la madre antes del embarazo</i>	6	17.1	7	14.3	1.24 0.45-3.36	1.77 1.12-2.78
	<i>Sin tabaquismo de la madre antes del embarazo</i>	36	22.8	19	13.2	1.94 1.16-3.23	
"Altamente expuesto"	<i>Tabaquismo de la madre durante el embarazo</i>	0	0.0	3	30.0	SD	1.78 1.14-2.80
	<i>Sin tabaquismo de la madre durante el embarazo</i>	42	22.6	23	12.6	2.02* 1.27-3.23	
"Altamente expuesto"	<i>Exposiciones a cancerígenos en el hogar</i>	1	2.2	0	0.0	1.82 0.55-5.99	1.84 1.17-2.89
	<i>Sin exposiciones a cancerígenos en el hogar</i>	0	0.0	1	0.6	1.83 1.12-2.99	

\*Prueba de homogeneidad con  $p < 0.05$

**Tabla 23.** Análisis estratificado para la exposición ocupacional del padre a cancerígenos durante la lactancia del niño índice por las variables de control.

Nivel de exposición	Variable	Casos		Controles		Asociación cruda	Asociación ajustada
		N	%	N	%	OR (IC 90%)	OR <sub>MH</sub> (IC 90%)
"Altamente expuesto"	Masculino	24	21.8	12	10.4	2.39 1.27-4.49	1.97 1.22-3.17
	Femenino	15	18.1	10	12.8	1.50 0.72-3.10	
"Altamente expuesto"	Antecedentes familiares de cáncer	15	17.0	8	11.9	1.51 0.69-3.29	2.01 1.24-3.24
	Sin antecedentes familiares de cáncer	24	22.9	14	11.2	2.37 1.29-4.33	
"Altamente expuesto"	Peso al nacimiento =>3,500 g	11	18.6	4	7.3	2.91 1.05-8.05	1.98 1.23-3.19
	Peso al nacimiento <3,500 g	28	21.2	18	21.2	1.76 1.02-3.03	
"Altamente expuesto"	Nivel socioeconómico Hacinamiento alto	17	21.3	12	16.9	1.32 0.66-2.64	1.93 1.20-3.12
	Nivel socioeconómico Sin alto hacinamiento	22	19.6	10	8.2	2.70 1.38-5.28	
"Altamente expuesto"	Edad paterna >35 años	7	26.9	4	16.7	1.84 0.57-5.86	1.96 1.20-3.16
	Edad paterna =<35 años	32	19.2	18	10.7	1.98 1.17-3.35	
"Altamente expuesto"	Edad materna >35 años	2	15.4	3	18.8	0.78 0.15-4.08	1.97 1.22-3.17
	Edad materna =<35 años	37	20.6	19	10.7	2.15 1.30-3.55	
"Altamente expuesto"	Consumo de alcohol del padre antes del embarazo	37	21.5	20	11.6	2.08 1.26-3.42	1.97 1.22-3.17
	Sin consumo de alcohol del padre antes del embarazo	2	9.5	2	9.5	1.00 0.17-5.63	
"Altamente expuesto"	Consumo de alcohol de la madre antes del embarazo	21	15.1	17	11.0	1.43 0.80-2.54	1.86 1.15-3.01
	Sin consumo de alcohol de la madre antes del embarazo	18	33.3	5	12.8	3.40 1.35-8.53	

**Tabla 23 Continuación.** Análisis estratificado para la exposición ocupacional del padre a cancerígenos durante la lactancia del niño índice por las variables de control.

Nivel de exposición	Variable	Casos		Controles		Asociación cruda	Asociación ajustada
		N	%	N	%	OR (IC 90%)	OR <sub>MH</sub> (IC 90%)
"Altamente expuesto"	<i>Tabaquismo del padre antes del embarazo</i>	19	16.1	14	13.3	1.24 0.66-2.33	2.00 1.24-3.22
	<i>Sin tabaquismo del padre antes del embarazo</i>	20	26.7	8	9.1	3.63 1.72-7.66	
"Altamente expuesto"	<i>Tabaquismo del padre durante el embarazo</i>	16	15.0	10	11.4	1.37 0.67-2.78	2.06 1.28-3.34
	<i>Sin tabaquismo del padre durante el embarazo</i>	23	26.7	12	11.4	2.82 1.48-5.38	
"Altamente expuesto"	<i>Tabaquismo del padre después del embarazo</i>	19	16.2	14	12.7	1.32 0.71-2.48	1.99 1.23-3.20
	<i>Sin tabaquismo del padre después del embarazo</i>	20	26.3	8	9.6	3.34 1.58-7.06	
"Altamente expuesto"	<i>Tabaquismo de la madre antes del embarazo</i>	6	17.1	7	14.3	1.24 0.45-3.36	1.97 1.22-3.18
	<i>Sin tabaquismo de la madre antes del embarazo</i>	33	20.9	15	10.4	2.27 1.30-3.94	
"Altamente expuesto"	<i>Tabaquismo de la madre durante el embarazo</i>	0	0	3	30.0	SD	1.97 1.22-3.17
	<i>Sin tabaquismo de la madre durante el embarazo</i>	39	21.0	19	10.4	2.29* 1.39-3.76	
"Altamente expuesto"	<i>Tabaquismo de la madre durante la lactancia</i>	0	0	0	0	SD	2.05 1.25-3.30
	<i>Sin tabaquismo madre durante la lactancia</i>	39	21.2	22	11.6	2.05 1.27-3.30	
"Altamente expuesto"	<i>Exposiciones a cancerígenos en el hogar</i>	7	15.2	2	6.9	2.42 0.60-9.64	2.05 1.27-3.31
	<i>Sin exposiciones a cancerígenos en el hogar</i>	32	21.8	20	12.3	2.00 1.20-3.34	

**Tabla 24.** Análisis estratificado para la exposición ocupacional del padre a cancerígenos después del nacimiento del niño índice por las variables de control.

Nivel de exposición	Variable	Casos		Controles		Asociación cruda	Asociación ajustada
		N	%	N	%	OR (IC 90%)	OR <sub>MH</sub> (IC 90%)
"Altamente expuesto"	Masculino	35	31.8	16	13.9	2.88 1.65-5.03	2.26 1.48-3.45
	Femenino	20	24.1	13	16.7	1.58 0.82-3.05	
"Altamente expuesto"	Antecedentes familiares de cáncer	24	27.3	11	16.4	1.90 0.97-3.73	2.25 1.47-3.45
	Sin antecedentes familiares de cáncer	31	29.5	18	14.4	2.51 1.45-4.34	
"Altamente expuesto"	Peso al nacimiento =>3,500 g	16	27.1	4	7.3	4.72 1.77-12.58	2.28 1.49-3.49
	Peso al nacimiento <3,500 g	39	29.5	25	18.5	1.85 1.15-3.00	
"Altamente expuesto"	Nivel socioeconómico Hacinamiento alto	26	32.5	14	19.7	1.96 1.04-3.65	2.22 1.45-3.39
	Nivel socioeconómico Sin alto hacinamiento	29	25.9	15	12.3	2.46 1.38-4.37	
"Altamente expuesto"	Edad paterna >35 años	7	26.9	6	25.0	1.10 0.38-3.20	2.25 1.47-3.43
	Edad paterna =<35 años	48	28.7	23	13.6	2.56 1.61-4.07	
"Altamente expuesto"	Edad materna >35 años	2	15.4	5	31.3	0.40* 0.08-1.87	2.26 1.48-3.45
	Edad materna =<35 años	53	29.4	24	13.6	2.66* 1.69-4.17	
"Altamente expuesto"	Consumo de alcohol del padre antes del embarazo	53	30.8	25	14.5	2.62 1.67-4.09	2.26 1.48-3.45
	Sin consumo de alcohol del padre antes del embarazo	2	9.5	4	19.0	0.44 0.09-2.05	
"Altamente expuesto"	Consumo de alcohol de la madre antes del embarazo	35	25.2	23	14.9	1.91 1.17-3.13	2.19 1.43-3.35
	Sin consumo de alcohol de la madre antes del embarazo	20	37.0	6	15.4	3.23 1.36-7.68	

\*Prueba de homogeneidad con  $p < 0.05$

**Tabla 24 Continuación.** Análisis estratificado para la exposición ocupacional del padre a cancerígenos después del nacimiento del niño índice por las variables de control.

Nivel de exposición	Variable	Casos		Controles		Asociación cruda	Asociación ajustada
		N	%	N	%	OR (IC 90%)	OR <sub>MH</sub> (IC 90%)
"Altamente expuesto"	Tabaquismo del padre antes del embarazo	32	27.1	19	18.1	1.68 0.68-2.88	2.23 1.46-3.41
	Sin tabaquismo del padre antes del embarazo	23	30.7	10	11.4	3.45 1.73-6.87	
"Altamente expuesto"	Tabaquismo del padre durante el embarazo	28	26.2	13	14.8	2.04 1.10-3.77	2.29 1.50-3.51
	Sin tabaquismo padre durante el embarazo	27	31.4	16	15.2	2.54 1.41-4.58	
"Altamente expuesto"	Tabaquismo del padre después del embarazo	32	27.4	18	16.4	1.92 1.11-3.31	2.25 1.47-3.43
	Sin tabaquismo del padre después del embarazo	23	30.3	11	13.3	2.84 1.45-5.56	
"Altamente expuesto"	Tabaquismo de la madre antes del embarazo	9	25.7	8	16.3	1.77 0.72-4.36	2.24 1.47-3.43
	Sin tabaquismo de la madre antes del embarazo	46	29.1	21	14.6	2.40 1.48-3.90	
"Altamente expuesto"	Tabaquismo de madre durante el embarazo	0	0.0	3	30.0	SD	2.24 1.47-3.43
	Sin tabaquismo de la madre durante el embarazo	55	29.6	26	14.2	2.53 1.63-3.92	
"Altamente expuesto"	Tabaquismo de madre durante la lactancia	3	33.3	0	0.0	SD	2.25 1.47-3.44
	Sin tabaquismo de la madre durante la lactancia	52	28.3	29	15.3	2.18* 1.42-3.35	
"Altamente expuesto"	Tabaquismo de madre después del embarazo	12	37.5	5	13.5	3.84 1.42-10.36	2.27 1.48-3.46
	Sin tabaquismo de la madre después del embarazo	43	26.7	24	15.4	2.00 1.25-3.20	
"Altamente expuesto"	Exposiciones a cancerígenos en el hogar	41	27.9	25	15.3	2.73 0.97-7.66	2.24 1.46-3.43
	Sin exposiciones a cancerígenos en el hogar	14	30.4	4	13.8	2.13 1.33-3.41	

**Tabla 25** Análisis estratificado para la exposición ocupacional del padre a cancerígenos por las ocupaciones de riesgo de la madre.

Nivel de exposición	Variable	Casos		Controles		Asociación cruda	Asociación ajustada
		N	%	N	%	OR (IC 90%)	OR <sub>MH</sub> (IC 90%)
"Altamente expuesto"	<b>Antes de la gestación</b>						
	Actividades sin riesgo	23	17.6	22	13.8	1.33 0.78-2.27	1.60 1.02-2.50
	Operadoras de instalaciones y máquinas	7	36.8	1	12.5	4.08 0.59-27.98	
	Trabajadoras no calificadas	15	34.9	5	20.0	2.14 0.80-5.68	
"Altamente expuesto"	<b>Durante la gestación</b>						
	Actividades sin riesgo	38	21.5	23	12.4	1.91 1.19-3.09	1.71 1.10-2.72
	Operadoras de instalaciones y máquinas	1	33.3	1	100	SD	
	Trabajadoras no calificadas	3	23.1	2	28.6	0.75 0.13-4.32	
"Altamente expuesto"	<b>Durante la lactancia</b>						
	Actividades sin riesgo	35	19.7	21	11.2	1.93 1.18-3.16	1.95 1.20-3.14
	Operadoras de instalaciones y máquinas	1	33.3	1	50.0	0.50 0.02-10.84	
	Trabajadoras no calificadas	3	25.0	0	0.0	SD	
"Altamente expuesto"	<b>Después del nacimiento</b>						
	Actividades sin riesgo	43	27.7	25	14.1	2.33 1.47-3.70	2.17 1.41-3.33
	Operadoras de instalaciones y máquinas	2	33.3	1	25.0	1.50 0.14-16.11	
	Trabajadoras no calificadas	10	31.3	3	25.0	1.36 0.38-4.82	

**TABLA 26.** Análisis de regresión logística del nivel de exposición ocupacional del padre a agentes cancerígenos en diferentes periodos del niño índice.

<b>Variables</b>	<b>B</b>	<b>Sig.</b>	<b>Exp(B)**</b>	<b>IC 90%</b>
<i>Al menos una ocupación con alta exposición antes de la gestación del niño índice</i>	0.524	0.059	1.68	(1.07–2.67)
<i>Al menos una ocupación con alta exposición durante la gestación del niño índice</i>	0.652	0.021	1.91	(1.21–3.06)
<i>Al menos una ocupación con alta exposición durante la lactancia del niño índice</i>	0.724	0.015	2.06	(1.27–3.36)
<i>Al menos una ocupación con alta exposición después del nacimiento del niño índice</i>	0.756	0.004	2.13	(1.38–3.29)
<i>Al menos una ocupación con alta exposición global, considerando los cuatro periodos</i>	0.700	0.012	2.01	(1.16-3.48)

\*\*El modelo se ajustó con las variables: Antecedentes familiares de cáncer, peso del niño al nacimiento, nivel socioeconómico, tabaquismo paterno, exposiciones en el hogar y ocupación de la madre.

## 19 REFERENCIAS

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. Fajardo-Gutiérrez A, Mejía-Aranguré JM, Hernández-Cruz L, Mendoza-Sánchez HF, Garduño-Espinosa J, Martínez-García MC. Epidemiología descriptiva de las neoplasias malignas en niños. *Pan Am J Public Health* 1999; 6:75-88.
3. Draper GJ, Kroll ME, Stiller CA. Childhood cancer. *Cancer Surv* 1994; 19/20 (Trends in cancer incidence and mortality):493-517.
4. Mangano JJ. A rise in the incidence of childhood cancer in the United States. *Int J Health Serv* 1999; 29:393-408.
5. Mejía-Aranguré JM, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Farfán-Canto J, Ortiz-Fernández A, Martínez-García MC. Incidence trends of acute leukemia among the children of Mexico City: 1982-1991. *Arch Med Res* 1996; 27:223-7.
6. Mejía-Aranguré JM, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Paredes-Aguilera R, Flores-Aguilar H, Martínez-García MC. Incidencia de las leucemias agudas en niños de la ciudad de México, de 1982 a 1991. *Salud Pública Mex* 2000; 42:431-437.
7. Fajardo-Gutiérrez A, Navarrete-Martínez A, Reynoso-García M, Zarzosa-Morales ME, Mejía-Aranguré M, Yamamoto-Kimura LT. Incidence of malignant neoplasm in children attending social security hospitals in Mexico City. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29:208-12.
8. Fajardo-Gutiérrez A, Mejía-Aranguré JM, Juárez-Ocaña S, González-Miranda G, Carreón-Cruz R, Rendón-Macías E *et al*. Epidemiología de las neoplasias malignas en niños derecho habientes del IMSS atendidos en los diferentes Centros Médicos del Instituto Mexicano del Seguro Social. En García-Peña MC, Reyes-Morales H, Viniegra-Velázquez L. Las múltiples facetas de la investigación en Salud: Proyectos estratégicos del Instituto Mexicano del Seguro Social. México: Instituto Mexicano del Seguro Social. 2001:221-240.



9. Mejía-Arangure JM, Bonilla M, Lorenzana R, Juárez-Ocana S, Reyes G, Pérez-Saldivar ML, *et al.* Incidence of leukemia in children from El Salvador and Mexico City between 1996 and 2000: Population-based data. *BMC Cancer* 2005; 5:33
10. Greaves M. The New Biology of leukemia. En Henderson ES, Lister TA, Greaves MF. *Leukemia*. Philadelphia: WB Saunders Company 1996: 34-45.
11. Kramárová E, Stiller CA, Ferlay J, Parkin DM, Draper GJ, Michaelis J, *et al.* International classification of childhood cancer 1996. Lyon: IARC Technical Report No. 29; 1996.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Ross JA, Davies SM, Potter JD, Robison LL. Epidemiology of childhood leukemia, with a focus on infants. *Epidemiol Rev* 1994; 16:243-272.
16. Smith MA, Ries LAG, Gurney JG, Ross JA. Leukemia. En Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR. *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 19975-1995*, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999: 17-34.
17. Sharp L, Cotton S, Little J. Descriptive epidemiology. Little J. *Epidemiology of childhood cancer*. Lyon, France: IARC Scientific Publications No. 149. 1999:10-66.
18. Ross JA, Swensen AR. Prenatal epidemiology of pediatric tumors. *Current Oncology Reports* 2000; 2:234-341.
19. Wartenberg D. The potential impact of bias in studies of residential exposure to magnetic fields and childhood leukemia. *Bioelectromagnetics* 2001; Suppl 5:S32-S47.

20. Ross JA, Davis SM. Vitamin K prophylaxis and childhood cancer. *Med Ped Oncol* 2000; 34:434-7.
21. Sorahan T, McKinney PA, Mann JR, Lancashire RJ, Stiller CA, Birch JM, Dodd HE. Childhood cancer and parental use of tobacco: findings from the inter-regional epidemiological study of childhood cancer (IRESCC). *Br J Cancer* 2001; 84:141-146.
22. Taylor GM. Immunogenetics and aetiology of childhood leukemia. *Arch Dis Child* 1994; 70:77-81
23. 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.
24. Kwa S, Fine L. The association between parental occupation and childhood malignancy. *JOM* 1980; 22:792-794.
25. Gold E, Diener M, Szklo M. Parental occupations and cancer in children. *JOM* 1982; 24:578-582.
26. Van Steensel-Moll H, Valkenburg H, Van Zanen G. Childhood leukemia and parental occupation. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 216-224.
27. Lowengart R, Peters J, Cicioni C, *et al.* Childhood leukemia and parents' occupational and home exposures. *JNCI* 1987; 79:39-45.
28. Montesano R, Hall J. Environmental causes of human cancer. *Eur J Cancer* 2001, 37:S67-S687.
29. 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.
30. Mc Kinney P, Alexander F, Cartwright R, Parker L. Parental occupations of children with leukemia in west Cumbria, north Humberside, and Gateshead. *BMJ* 1991; 302:681-687.
31. Kirstensen 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.
32. Savitz DA, Jianhua Chen. Parental occupation and childhood cancer: Review of epidemiologic studies. *Environ Health Perspect* 1990; 88:325-337.
33. 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.

34. Colt JS, Blair A. Parental occupational exposures and risk of childhood cancer. *Environ Health Perspect* 1998; 106(Suppl 3):909-925
35. Shi L, Chia S-E. A review of studies on maternal occupational exposures and birth defects, and the limitations associated with these studies. *Occup Med* 2001; 51:230-244.
36. Feychting M, Plato N, Ahlbom A. Paternal occupational exposures and childhood cancer. *Environ Health Perspect* 2001; 109:193-196.
37. Schnitzer PG, Olshan AF, Savitz DA, Erickson JD. Validity of mothers' report of fathers' occupation and congenital malformations. *Am J Epidemiol* 1995; 141:872-877.
38. Fritschi L, Siemiatycki J, Richardson L. Self-assessed versus expert-assessed occupational exposures. *Am J Epidemiol* 1996; 144:521-527.
39. Annegers J. Studying parental occupation and childhood cancer (editorials). *Epidemiology* 1992; 3:1-2.
40. Dos Santos SI. Casos y controles. En: *Epidemiología del cáncer: Principios y métodos*. Lyon: Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer. 1999; 199-224.
41. Stewart WF, Stewart PA. Occupational case-control studies: I. Collecting information on work histories and work-related exposures. *Am J Ind Med* 1994; 297-312.
42. Plato N, Steineck G. Methodology and utility of a job-exposure matrix. *Am J Ind Med* 1993; 24:491-502.
43. Carpenter DO, Arcaro K, Spink DC. Understanding the human health effects of chemical mixtures. *Environ Health Perspect* 2002; 110(Suppl 1):25-42.
44. Teschke K, Kennedy SM, Olshan AF. Effect of different questionnaire formats on reporting of occupational exposures. *Am J Ind Med* 1994; 327-337
45. Reynolds T. Is childhood leukemia the price of modernity? *JNCI* 1995; 87:560-563.
46. Yoshida M. Human C-type oncoviruses and T-cell leukemia/lymphoma. En Parsonnet J. *Microbes and malignancy. Infection as a cause of human cancers*. New York: Oxford University Press. 1999:289-309.
47. Schepens PJC, Covaci A, Jorens PG, Hens L, Scharpé S, van Larebeke N. Surprising findings following a Belgian food contamination with polychlorobiphenyls and dioxins. *Environ Health Perspect* 2001; 109:101-103.

48. Fowler DP. Higiene Industrial. En: La Dou J. Medicina Laboral y Ambiental. Manual Moderno. México 1999; 691-708
49. Plato N, Steineck G. Methodology and utility of a job-exposure matrix. *Am J Ind Med* 1993; 21:491-502.
50. Baldi I, Brochard P, Mohammed-Brahim B, *et al.* Méthodes d' estimation rétrospective de l' exposition professionnelle aux pesticides. *Rev Epidemiol Santé Publique* 1999;47:165-167.
51. Gomez MR, Cocco P, Dosemeci M, Steeart, PA. Occupational exposure to chlorinated aliphatic hydrocarbons; job exposure matrix. *Am J Ind Med* 1994; 171-183.
52. Kauppinen T, Partanen T: Use of plant- and period-specific job exposure matrices in studies on occupational cancer. *Scand J Work Environ Health* 1988; 161-167.
53. Pannett B, Coggon D, Acheson ED. A job exposure matrix for use in population based studies in England and Wales. *Br J Ind Med* 1985; 777-783.
54. Goldberg M, Kromhout H, Guenel P, Fletcher A, *et al.* Job exposure matrices in industry. *Int J Epidemiol* 1993; (Suppl 2):10-15.
55. Stewart WF, Stewart PA. Occupational case-control studies: I. Collecting information on work histories and work-related exposures. *Am J Ind Med* 1994; 297-312.
56. Canter LW. Environmental risk assessment and management. A literature review. Pan American Center for Human Ecology and Health. OMS. México 1989, pp 11-19.
57. IARC: Overall Evaluations of Carcinogenicity to Humans <http://193.51.164.11/monoeval/crthall.html>
58. Mejia-Aranguré JM, Ortega-Alvarez M, Robles-Pérez E, Rodríguez-Rivera MJ, Carreón-Cruz R, Martínez-García MC, Fajardo-Gutiérrez A. Validity of a questionnaire to assess the exposition level to carcinogenic agents (Abstract). *Am J Epidemiol* 2005; 161:S19.
59. Little J. Introduction. En: *Epidemiology of childhood cancer*. Lyon: Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer. 1999; 1-9.
60. Mauer AM. Adults and childhood acute lymphocytic leukemia: Are they different diseases? *Am J Hematol* 1993; 42:127-131.

61. Parkin DM, Stiller CA, Draayer GJ, Bieber CA. The international incidence of childhood cancer. *Int J Cancer* 1988; 42:511-520.
62. Greaves MF, Colman SM, Beard MEJ, Bradstock K, Cabrera ME, Chen PM, y cols. Geographical distribution of acute lymphoblastic leukemia subtypes: second report of the Collaborative Group Study. *Leukemia* 1993; 7:27-34.
63. Barr RD. The challenge of childhood cancer in the developing world. *E Afr Med J* 1994; 71:223-225.
64. Magrath I, Petrilli S, Gad-el-Mawla N, Diez B, Lin HP, Becu L, y cols. Pediatric oncology in less developed countries. En Pizzo PA, Poplack DG. *Pediatric Oncology*. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1993:1225-1251
65. Bleyer A. Impact of childhood cancer on the United States and the world. *Child Health 2000: 2nd world congress and exposition, Vancouver, Canada, May 30-June3, 1995; Concurrent conferences on hematology-Oncology: "Challenges in childhood cancer and blood diseases"*. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996; 18:5.
66. González-Llaven J. Costos del tratamiento de la leucemia aguda. *Rev Invest Clin* 1997; 48 (Suppl 1):104-106.
67. Perera FP. Molecular epidemiology: On the path to prevention? *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:602-612.
68. Andar EE. *Diccionario del Trabajo Social*. 8ª edición. Editorial El Ateneo pp: 392.
69. Secretaría del Trabajo y Previsión Social. Norma Oficial Mexicana No. 80. 1993.
70. Organización Internacional del Trabajo. Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones (CIUO-88) 1988.
71. Brown JA. Haz-Map database. Occupational Exposure to Hazardous Agents. National Library of Medicine. <http://hazmap.nlm.nih.gov/index.html>
72. Report on Report on Carcinogens, Eleventh Edition; U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program. <http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/toc11.html>
73. Infante C, Schlaepfer L. Las variables socioeconómicas en la investigación en salud pública en México. *Salud Pública Mex* 1994; 36:364-373.

74. Bronfman M, Guiscafré H, Castro V, Castro R, Gutiérrez G. II. La medición de la desigualdad: una estrategia metodológica, análisis de las características socioeconómicas de la muestra. Arch Invest Med (Mex) 1988; 19:351-360.
75. Linet MS, Wacholder S, Zaham SH. Interpreting epidemiologic research: lessons from studies of childhood. Pediatrics 2003; 112:218-232.
76. Rothman KJ. Epidemiology an introduction. New York: Oxford University Press. 2002.
77. Last JM. A dictionary of epidemiology. Fourth edition. New York: Oxford University Press 2001.
78. Laggiou P, Adami HO, Trichopoulos D. Causality in cancer. Eu J Epidemiol 2005; 20:565-574.
79. Savitz DA. Interpreting epidemiologic evidence. Strategies for study design and analysis. Oxford University Press 2001.
80. Ward EM, Schutte PA, Bayard S, Blair A, Brand-Rauf, Butler MA, et al. Priorities for development of research methods in occupational cancer. Environ Health Perspect 2003; 111:1-12.
81. Schoenbach V. Understanding the fundamentals of epidemiology: an evolving text 2003 <http://www.epidemiolog.net/evolving/>
82. Schutlz KF, Grimes DA. Case-control studies: research in reverse. Lancet 2002; 359:431-434.
83. Wacholder S, McLaughlin JK, Silverman DT, et al. Selection of controls in case-control studies. I. Principles. Am J Epidemiol 1992; 135:1019-1028.
84. Xiaomei M, Buffler P, Layefsky M, Does MB, Reynolds P. Control selection strategies in case-control studies of childhood diseases. Am J Epidemiol 2004; 159:915-921.
85. Infante-Rivard C. Hospital or population controls for case-control studies of severe childhood diseases? Am J Epidemiol 2003; 157:176-182.
86. Lasky T, Stolley PD. Selection of cases and controls. Epidemiol Rev 1994; 16:6-17.
87. Infante-Rivard C, Jacques L. Empirical study of parental recall bias. Am J Epidemiol 2000; 152:480-486
88. Recall bias in a case-control surveillance system on the use of medicine during pregnancy. Epidemiology 2001; 12:461-466.

89. Bouyer J, Dardenne J, Hémon D. Performance of odds ratios obtained with a job-exposure matrix and individual exposure assessment with a reference to misclassification errors. *Scan J Work Environ Health* 1995; 21:265-271.
90. Flegal KM, Brownie C, Haas JD. The effects of exposure misclassification on estimates of relative risk. *Am J Epidemiol* 1986; 123:736-751.
91. Infante-Rivard C, Deadman JE. Maternal occupational exposure to extremely low frequency magnetic fields during pregnancy and childhood leukemia. *Epidemiology* 2003; 14:437-441.
92. Infante-Rivard C, Siemiatycki J, Lakhani R, Nadon L. Maternal exposure to occupational solvents and childhood leukemia. *Environ Health Perspect* 2005; 113:787-792.
93. Mannetje A, Kromhout H. The use of occupation and industry classifications in general population studies. *Int J Epidemiol* 2003; 32:419-428.
94. Feingold L, Savitz DA, John EM. Use of a job-exposure matrix to evaluate parental occupation and childhood cancer. *Cancer Causes Control* 1992; 3:161-169.
95. Swaen G, mTeggeler O van AmelsoortL. False positive outcomes and desing characteristics in occupational cancer epidemiology studies. *Int J Epidemiol* 2001; 30:948-954.
96. Assessing exposure misclassification by expert assessment in multicenter occupational studies. *Epidemiology* 2003; 14:585-592.
97. Reiner K, Hammond SK, Buffler PA, Gunier RB, Lea CS, Quinlan P, Krisch J. Development and evaluation of parental occupational exposure questionnaires for a childhood leucemia study. *Scand J Work Environ Health* 2004; 30:450-458.
98. Correa A, Stewart WF, Hsin-Chieh Y, Santos-Burgoa C. Exposure measurement in case-control studies: reported methods and recommendations. *Epidemiol Rev* 1994; 16:18-31.
99. Borja-Aburto V, Bermúdez-Castro O, Lacasaña-Navarro M, Kuri P, Bustamente-Montes P, Tores-Meza V. Dificultades en los métodos de estudio de exposiciones ambientales y defectos de tubo neural. *Salud Publica Mex* 1999; 41 supl 2:S124-S131.
100. An icon based interview for assessment of occupational pesticide exposure in a case-control study of childhood leukemia. *Int J Occup Environ Health* 2004; 10:72-78.

101. Heacock H, Hertzman C, Demers PA, Gallagher R, Hogg RS, Teschke K, *et al.* Childhood cancer in the offspring of male Sawmill workers occupationally exposed to chlorophenate fungicides. *Environ Health Perspect* 2000; 108:499-503.
102. Shu XO, Stewart P, Wan-Qing W, Han D, Potter HJ, Buckley JD, *et al.* Parental occupational exposure to Hydrocarbons and risk of acute lymphocytic leukemia in offspring. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1999; 8:783-791.
103. McKinney PA, Fear NT, Stockton D. Parental occupation at preconception: findings from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *Occup Environ Med* 2003; 60:901-909.
104. Ali R, Yu Ch, Wu M, Pan B, Smith T, Christiani DC. A case-control study of parental occupation, leukemia, and brain tumors in an industrial city in Taiwan.
105. Infante-Rivard C, Sinnott D. Preconceptional paternal exposure to pesticides and increased risk of childhood leukaemia. *Lancet* 1999; 354:1819
106. Greenland S, Maldonado G. Estimating causal effects. *Int J Epidemiol* 2002; 31:422-429.



ANEXO I

INSTRUMENTO

HL	HISTORIA LABORAL	Grupo													Folio												
			ANTES	EMBARAZO	LACTANCIA													POSTERIOR									
01	Empleo número:	02 Nombre de la empresa:																									
02	Productos o servicios que otorga la empresa																										
03	Puesto No. :	05 Nombre del puesto que desempeñaba																									
04	De que departamento																										
05	¿Cuanto tiempo duró en ese puesto?																										
06	<b>ANTES DE EMBARAZO</b> ¿Qué años antes laboro en ese puesto? (marque con una X)																										
	25	24	23	22	21	20	19	18	17	16	15	14	13	12	11	10	09	08	07	06	05	04	03	02	01	E	
07	En caso de ser menos de un año indicar ¿Cuántos meses de ese año laboro en ese puesto? (En meses)																										
																											E
	<b>DURANTE EL EMBARAZO</b> Meses del embarazo (marque con una X)																										
10	¿Qué meses del embarazo laboro en ese puesto?																										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12															
	<b>DURANTE LA LACTANCIA</b> Meses de la lactancia (marque con una X)																										
11	¿Qué meses de la lactancia laboro en ese puesto?																										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12															
	<b>DESPUÉS DEL NACIMIENTO</b> ¿Qué años después del nacimiento laboró en este puesto?																										
12	Años (marque con una X)																										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15												
13	En caso de ser menos de año indique con una X ¿cuantos meses laboró en ese puesto? (En meses)																										
14	Ponga cuántos meses																										
15	Notas																										
16	Mencione usted en pocas palabras todas las actividades que realizaba en este puesto de trabajo																										
17	¿Utiliza ropa exclusiva para trabajar? 1) si 2) no																										
18	¿ Utiliza equipo de protección personal en este puesto de trabajo? 1) si 2) no																										
19	¿Qué equipo de protección personal utiliza en este puesto de trabajo?																										



## ANEXO II

### Validación del instrumento

En una tesis de especialidad, cuyos resultados se publicaron como resumen en una revista internacional (58), se validó un cuestionario para medir el nivel de exposición a cancerígenos. Se tomaron los datos basados en la historia ocupacional de los padres. Se realizó un índice para evaluación de la exposición laboral a cancerígenos, considerando los siguientes indicadores:

- a) Tipo de actividad económica
- b) Tipo de puesto específico
- c) Uso de equipo de protección personal
- d) Agentes químicos y/o físicos a los que estuvo expuesto
- e) Duración de la exposición
- f) Frecuencia de la exposición
- g) Intensidad de la exposición o grado de contacto

Cada uno de los indicadores antes mencionados, fue ponderado con un valor de acuerdo a la mayor probabilidad que tuvieron de estar en contacto con agentes cancerígenos.

Se evaluó la consistencia y validez del índice, haciendo una comparación entre el reconocimiento sensorial del área de trabajo, la opinión de un experto y la aplicación del cuestionario. Al revisar el cuestionario el experto tuvo una alta consistencia para identificar que el trabajador tenía una alta exposición, moderada o baja. El valor de Kappa ponderado fue de 0.806; con lo que además se tuvo una idea de la validez aparente del instrumento. El reporte del reconocimiento sensorial también fue evaluado en dos ocasiones distintas por el experto higienista industrial (MJRR). Tal evaluación tuvo un valor de Kappa ponderado de 0.973. Esto fue lo que condujo a escoger al reconocimiento sensorial junto con la interpretación del experto como el estándar de oro, para medir la validez del índice de exposición que se obtendría de la elaboración del cuestionario.

Se realizaron curvas de características operantes (ROC) para señalar el mejor nivel de corte para el índice de exposición que se obtendría con el cuestionario. Se pudo identificar que el índice del grado de exposición no diferenciaba entre el grado de exposición alto y moderado, ni entre el moderado y el bajo. La sensibilidad y la

especificidad, pero sobre todo la razón de probabilidades aumentaron cuando se unió el grado de exposición bajo y moderado. El nivel de corte para discriminar entre estos grados de exposición fue 25 puntos; obteniéndose a este nivel de corte una sensibilidad del 100%, una especificidad del 93% y una razón de probabilidades de 16.66.

Con estos resultados se pudo señalar que el índice que evalúa el grado de exposición a través de un cuestionario, tiene las siguientes ventajas:

1. No considera cada ocupación. El considerar cada ocupación complica seriamente el análisis ya que las ocupaciones que se encuentran relacionadas con cáncer en la infancia, son poco frecuentes y al mismo tiempo muy diversas; por lo que utilizar la ocupación por sí misma trae la pérdida de poder estadístico. En cambio al realizar una evaluación integral de las variantes del puesto de trabajo que determinan la exposición a cancerígenos y asignándoles un valor que permita ponderar para cada individuo dicha exposición, incrementa el poder estadístico al evitar tener un gran número de ocupaciones distintas.
2. Sólo usa dos categorías de exposición. El instrumento discrimina con gran validez la categoría alta de la baja, situación que no sucede al comparar moderado y bajo, así como alto y moderado, en ningún punto de corte. Este fenómeno se resuelve al unir el nivel de exposición moderado con bajo, para compararlos contra alto, incrementándose sobre todo la razón de probabilidad y al dejar sólo dos categorías se aumenta el poder estadístico.
3. No se necesita de un experto. El índice de exposición calculado con la información contenida en el cuestionario permite obviar la revisión del cuestionario por un experto, llegando en uno y otro caso a conclusiones muy semejantes. Esta es una gran ventaja del instrumento ya que no es factible contar siempre con la colaboración de un experto para analizar la información y determinar un nivel de exposición.
4. No se necesita realizar el estudio del ambiente de trabajo. Para poder realizar un estudio de ambiente de trabajo, existen varios obstáculos a librar, desde la ubicación de la empresa elegida, la concertación con los representantes legales de ésta, la autorización para ingresar a los procesos productivos, obtener información de los mismos, realizar el reconocimiento sensorial y en casos específicos realizar el monitoreo ambiental. Todo esto se puede omitir aplicando el instrumento y calculando el índice de exposición.

5. Es más rápido y barato que todos los demás. El tiempo invertido por cuestionario varía de 15 a 25 minutos y aproximadamente 30 minutos para realizar el análisis (aún menos si ya existe una base de datos que realice el cálculo del índice). Una vez que se tiene identificado el trabajador a abordar, los recursos materiales que se tienen que invertir en su realización son muy pocos.
6. Se pueden realizar evaluaciones retrospectivas, siendo esta una ventaja aún sobre las evaluaciones ambientales, pues éstas sólo pueden determinar la exposición al momento de la evaluación sin poder inferir las exposiciones previas, condición especialmente importante para los estudios de casos y controles.

Con esto se puede señalar que no es necesario acudir a la empresas donde laboran los trabajadores para identificar el grado de exposición a cancerígenos en el área laboral. La limitante más grande que se observó en el ejercicio de validación fue que cuando se consideraban los años de exposición, disminuía la especificidad (77%, a un nivel de corte de 15 puntos) y la razón de probabilidades (4.54). Puede pensarse que esta situación no afectó el presente estudio, dado que el tiempo de exposición que se requiere para que un niño desarrolle la enfermedad parece ser no mayor de dos años (59).

### ANEXO III Carta de consentimiento informado

Yo padre o tutor

Sr.(a): \_\_\_\_\_  
del niño(a) \_\_\_\_\_

He sido informado que desde 1992 en los niños que habitan en la Ciudad de México se ha reportado un aumento importante en la aparición de casos nuevos de leucemia aguda (un tipo de cáncer en la sangre). Por esto, los Servicios de Hematología del Instituto Mexicano del Seguro Social y del Hospital Infantil de México, han planeado un proyecto de investigación con el fin de determinar cuales son las causas de la leucemia aguda infantil y de la misma forma poder identificar población con gran riesgo para el desarrollo de éste padecimiento.

Los resultados del presente estudio permitirán dar una explicación sobre las causas de la leucemia infantil en los niños que ya desarrollaron la enfermedad y en los que no presentan dicha enfermedad, permitirá identificar si ellos tienen riesgo para el desarrollo de la misma.

El estudio consiste en la realización de una entrevista en el hospital de atención. Yo he entendido que la entrevista no representa un riesgo para la salud de mi hijo(a) o de mi persona. También he entendido que puedo decidir no participar en éste proyecto, o retirar a mi hijo(a) del estudio en el momento que yo lo desee, sin que esto repercuta en la atención y servicios brindados por este hospital. Así mismo he entendido que toda la información proporcionada por mi es confidencial y autorizo a los investigadores de éste proyecto a difundir los resultados de esta investigación, manteniendo siempre nuestro anonimato.

Habiendo comprendido lo anterior y una vez que se me aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a mi participación y la de mi hijo(a) en este proyecto, acepto participar en el estudio:

**"Nivel de exposición ocupacional del padre a agentes cancerígenos como un factor asociado a la presencia de leucemia aguda en su hijo"**

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección y firma del padre o tutor

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación con paciente y firma del testigo

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación con paciente y firma del testigo

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de la encuestadora

\_\_\_\_\_  
Fecha

Para dudas o comentarios comunicarse con el Dr. Manuel C. Ortega Alvarez, investigador responsable del proyecto, a la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI al 56 27 69 00 extensión 22451.

Con copia para el paciente