

Revista Médica del IMSS

Volumen
Volume **43**

Número
Number **4**

Julio-Agosto
July-August **2005**

Artículo:

Epidemiología de las leucemias agudas en niños. Parte 1

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Instituto Mexicano del Seguro Social

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

Juan Manuel
Mejía Aranguré,
Manuel Carlos
Ortega Álvarez,
Arturo Fajardo
Gutiérrez

Unidad
de Investigación Médica
en Epidemiología Clínica,
Hospital de Pediatría,
Centro Médico Nacional
Siglo XXI,
Instituto Mexicano
del Seguro Social

Comunicación con:

Juan Manuel
Mejía Aranguré.
Tel.: 5627 6900,
extensiones: 22451,
22542 y 22453.

Fax: 5627 6942.
Dirección electrónica:
jmejiaa@cis.gob.mx

*Este trabajo fue apoyado parcialmente por los financiamientos del Instituto Mexicano del Seguro Social (FP-00038/218/415 / 458/459) y del CONACyT (G30670-M Y Fondo Sectorial CONACYT-SALUD 102/A-1)

Epidemiología de las leucemias agudas en niños. Parte 1*

RESUMEN

En el presente artículo se lleva a cabo una revisión de estudios recientes relacionados con la epidemiología de la leucemia aguda en niños. En México, el cáncer es la segunda causa de muerte en la población de 1 a 15 años de edad. Las leucemias agudas son los cánceres más frecuentes en niños menores de 15 años; la atención de cada niño con cáncer representa para las instituciones de salud un costo aproximado de 620 mil dólares anuales. En diferentes partes del mundo, incluida la ciudad de México, la frecuencia de las leucemias agudas se ha incrementado. Conforme información del Instituto Mexicano del Seguro Social, la ciudad de México presenta una de las tasas más altas del mundo. Los factores de riesgo más consistentes son las exposiciones ocupacionales, exposición a insecticidas y la exposición *in utero* a rayos X. Otros factores de riesgo como la exposición a campos electromagnéticos, la dieta, el tabaquismo y el alcoholismo en los padres, han arrojado resultados inconsistentes atribuibles a errores metodológicos en los estudios, ya que la mayoría de las veces no se evalúa la interacción entre la susceptibilidad a la leucemia aguda y los factores ambientales, situación que podría conducir al mejor entendimiento de los mecanismos causales de la enfermedad. Sin embargo, se recomienda tomar una actitud de prudente cautela para aceptar que dichos factores causen las leucemias agudas, pero se invita a tener una postura energética para disminuir la exposición a los mismos y dictaminar medidas preventivas más adecuadas.

SUMMARY

Objetive: This paper is a revision from recent studies related to the acute leukemia (AL) epidemiology in children. Cancer is the second cause of death in the pediatric population in Mexico from 1 to 15 years old. The AL are the types of cancer with more frequency in children below 15 years old and the cost of taking care of a child with cancer represents to the health institutions around 620 thousand dollars per year per case. In different places of the world the frequency of the AL has been increased and in Mexico City this is similar. In data from *Instituto Mexicano del Seguro Social*, in Mexico City, reports one of the highest worldwide. The environmental risk factors more consistent are the exposition in utero to X-ray, occupational exposition and pesticides. Other risk factors studied, as the exposition to electromagnetic fields, smoking and alcohol consumption in the parents, diet, and others, had had controversial results. These controversies can be explained by methodological mistakes in the studies and also because these did not assess the interaction between the susceptibility to the AL and the environmental factors, situation that could lead to the better understanding of the causal mechanisms of the disease. However it is recommended to have an attitude of prudent caution to accept that these factors are a cause of the AL, and to have an energetic position in order to decrease the exposure to them and produce more adequate preventive strategies.

Palabras clave

- ✓ leucemia
- ✓ niños
- ✓ exposición ocupacional
- ✓ campos electromagnéticos

Key words

- ✓ leukemia
- ✓ child
- ✓ occupational exposure
- ✓ electromagnetic fields

Introducción

Las enfermedades neoplásicas en la población pediátrica son muy raras: en los países industrializados sólo 0.5 % de todas las neoplasias ocurren en niños menores de 15 años.¹ Paradógi-

camente, se encuentran entre las primeras causas de muerte en la población pediátrica en el mundo. Entre la población estadounidense de 1 a 19 años de edad, es la segunda causa de muerte, sólo superada por los accidentes.² En México, el cáncer en niños pasó del decimotercer lugar como

causa de muerte en 1971, al segundo lugar entre la población de 1 a 14 años a partir del año 2000.³

Las leucemias agudas son los cánceres más frecuentes en la infancia. En informes recientes se describe que para las instituciones de salud el costo de la atención de cada niño con cáncer representa alrededor de 620 mil dólares anuales.⁴ Además, la tasa de mortalidad por cáncer en los países subdesarrollados es el doble que en los países desarrollados.⁵ En una nación con pocos recursos para la atención médica y que no puede garantizar una sobrevida elevada en enfermedades como el cáncer, se considera una prioridad instrumentar medidas preventivas específicas que puedan disminuir los casos de esta enfermedad.⁶

En el presente trabajo se discute el incremento en la incidencia de estos padecimientos en niños residentes de la ciudad de México, además, se abordan los posibles factores de riesgo relacionados, pues resulta fundamental que la comunidad médica y la población general los conozcan para que puedan tomar medidas orientadas a la disminución de la incidencia de las leucemias agudas.

Epidemiología descriptiva de las leucemias agudas

La epidemiología es el estudio en poblaciones específicas, de la frecuencia y los determinantes de los eventos o estados relacionados con la salud.⁷ La epidemiología descriptiva aborda los aspectos relacionados con la historia natural de una enfermedad, brinda información para que los recursos de atención a la salud se distribuyan adecuadamente, y formula hipótesis acerca de las causas de una enfermedad.⁷

Las leucemias agudas son los cánceres más frecuentes en menores de 15 años;^{8,9} en la ciudad de México representan alrededor de 40 % de todas las neoplasias, mientras que en otros países constituyen entre 30 y 34 %.^{8,9} Actualmente se reconoce que en diferentes partes del mundo la frecuencia de las leucemias agudas se ha incrementado.^{10,11} De 1982 a 1991, en la ciudad de México se observó aumento importante en la incidencia de las leucemias agudas linfoblásticas:^{12,13} en 1982 se reportó una tasa de incidencia de 7.75 por millón de niños menores de

15 años y para 1991 se alcanzó 22.19 por millón. Entre 1993 y 1994, en el Instituto Mexicano del Seguro Social se encontró una frecuencia de 34 por millón,¹⁴ entre 1996 y 1998, de 60.3.¹⁵ Datos que abarcan el periodo de 1996 a 2000 muestran una tasa de 63.7, una de las más altas reportadas en el mundo (información enviada para publicación a BMC Cancer. Mejía-Aranguré JM y colaboradores. *Leukemia's incidence in children below 12 years ago from El Salvador and México City, during 1996 to 2000*).

Las leucemias agudas son enfermedades monoclonales que se originan principalmente en la médula ósea, caracterizadas por crecimiento incontrolado de formas celulares inmaduras de los componentes sanguíneos llamados blastos.¹⁶ Dependiendo de la estirpe celular afectada, se puede hacer la distinción de leucemias agudas mieloblásticas, linfoblásticas o de estirpe indiferenciada.¹⁷ La leucemia linfoblástica aguda es la leucemia aguda más común en los niños entre dos y 15 años y representa cerca de 85 % de los casos. La leucemia mieloblástica aguda constituye poco más de 14 % y la leucemia no diferenciada ocupa 0.8 %.¹² En enero de 2002 se describió que las leucemias agudas en los menores de un año tienen un comportamiento clínico y pronóstico muy distinto al de las estirpes histológicas de los niños mayores, puesto que presentan una alteración genética muy consistente que involucra el gene de la leucemia linfoide-mieloide, correspondiente a un tipo completamente distinto al linfoblástico y mieloblástico, por lo que se ha sugerido que las leucemias agudas en los menores de un año se clasifiquen como un nuevo tipo.^{18,19}

Epidemiología analítica de las leucemias agudas

La epidemiología analítica busca probar hipótesis acerca de los determinantes de una enfermedad o de otra condición de salud, con la meta ideal para evaluar la causalidad.⁷

Como factores asociados en niños residentes de la ciudad de México se han identificado los antecedentes familiares de cáncer, con una razón de momios (RM) de 1.93 e IC 95% = 1.2 a 3.63; abortos previos al nacimiento del niño (RM = 2.44, IC 95 % = 1.06 a 5.68); peso del niño al nacimiento superior a 3500 g (RM = 2.21,

IC 95 % = 1.94 a 4.33; exposición a fertilizantes (RM = 4.73, IC 95 % = 1.05 a 24.14; exposición a insecticidas (RM = 1.93, IC 95 % = 1.05 a 3.56) y vivir cerca de cables de distribución eléctrica de alta tensión (RM = 2.63, IC 95 % = 1.26 a 5.36).²⁰⁻²² Factores corroborados por una investigación posterior.²³

En los informes internacionales se han propuesto múltiples factores ambientales relacionados con el desarrollo de la leucemia aguda en niños. Dos revisiones recientes refieren como factores de riesgo asociados el sexo, edad, raza, nivel socioeconómico elevado, radiación ionizante *in utero*, la radiación ionizante posnatal (terapéutica), peso al nacimiento mayor de 3500 g,

pérdidas fetales previas al embarazo, edad materna al embarazo mayor de 35 años, ser primogénito, tabaquismo antes y durante el embarazo, exposición ocupacional de los padres a hidrocarburos, infecciones posnatales tardías (independientemente del germen), ingesta de algunos alimentos inhibidores de la topoisomerasa II, campos electromagnéticos, profilaxis con vitamina K en el recién nacido, uso posnatal de cloranfenicol, agentes de quimioterapia, consumo materno de alcohol durante el embarazo, exposición del niño a insecticidas, uso materno de marihuana antes del embarazo, exposición de los padres a benceno o a insecticidas, y exposición a radón.^{24,25}

Juan Manuel
Mejía Aranguré et al.
Epidemiología
de las leucemias en niños

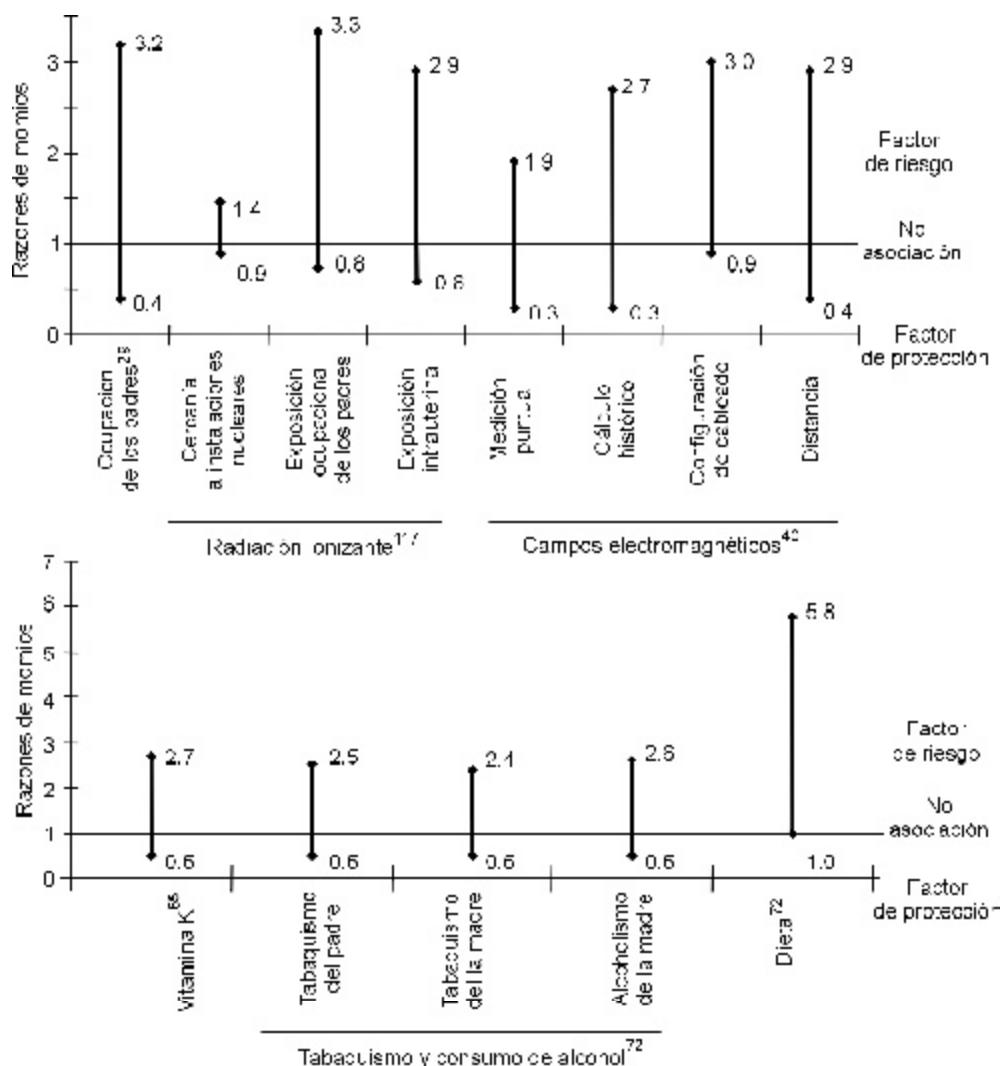


Figura 1. Valores mínimos y máximos de las razones de momios reportadas en la literatura respecto a factores asociados a la leucemia aguda en niños

Ocupación de los padres

La ocupación de los padres es una de las mayores fuentes de exposición del niño. La exposición más asociada al desarrollo de cáncer en niños es la paterna a pinturas, productos del petróleo, disolventes (especialmente hidrocarburos clorados), insecticidas y metales.²⁶⁻²⁹ Llama la atención que la ocupación de la madre esté tan poco estudiada y las asociaciones hayan sido menos consistentes,^{26,28} por lo que se desconocen las limitaciones metodológicas de dichos estudios.³⁰

Se han propuesto diferentes mecanismos por los que la ocupación de los padres puede conducir al desarrollo de cáncer en la edad pediátrica. Uno de ellos es el incremento del riesgo debido a que la exposición ocupacional provoca un daño adquirido del cromosoma paterno (línea germinal o mutaciones somáticas), el cual es transmitido a la progenie.^{31,32} Otra hipótesis consiste en la exposición directa de los niños a materiales usados en el lugar de trabajo de los padres, como algunos hidrocarburos, ya que puede ocurrir que esos materiales llevados al hogar en la ropa de los padres penetren por la piel o boca de los niños. Finalmente, otra ruta de exposición en la edad pediátrica a sustancias químicas presentes en el ambiente de trabajo de sus padres es la leche materna. Algunas sustancias químicas, como los hidrocarburos-clorados, pueden concentrarse en ésta. También se ha observado que la exposición materna durante el embarazo a materiales comúnmente usados en el ambiente de trabajo, por ejemplo el plomo, se transfiere por la placenta con la resultante exposición del feto.²⁷

Radiación ionizante

La exposición posnatal a radiaciones es un factor controvertido,³³ sin embargo, la exposición intrauterina a la radiación es uno de los factores aceptados en la génesis de la leucemia aguda en niños.^{33,34} La radiación diagnóstica no se ha asociado al desarrollo de leucemia pero sí la exposición a radiaciones terapéuticas.^{23,35} Este tipo de exposición ha arrojado datos importantes acerca del papel que desempeña la edad a la exposición en el mayor riesgo de sufrir leucemia, en el tiempo de latencia para desarrollar el padecimiento y en el tipo morfológico que se de-

sarrolla.³⁴⁻³⁶ Se sabe que los niños menores de 10 años de edad expuestos tienen mayor riesgo de desarrollar leucemia aguda y que el tiempo de latencia es de aproximadamente cinco años (menor que en el adulto).^{35,36} Se piensa que otros factores también pudieran influir sobre el efecto de las radiaciones en el desarrollo de las leucemias: las características genéticas, la competencia inmune, el estado hormonal, la capacidad de reparación del ADN, algunos factores sociodemográficos y el estilo de vida.³⁷

Campos electromagnéticos

Entre los factores recientemente asociados al desarrollo de la leucemia se encuentra la exposición a campos electromagnéticos.³⁸⁻⁴⁰ Sin embargo, los resultados no han sido consistentes y han generado una serie de controversias y críticas,⁴¹⁻⁴⁴ hasta el punto de considerar que es un dispendio continuar con la búsqueda de la relación entre campos electromagnéticos y las leucemias agudas en niños.^{45,46} Si bien los estudios más recientes y más grandes en relación a esta asociación no han encontrado que los campos electromagnéticos sean un factor de riesgo para desarrollar leucemia aguda,^{47,48} se ha propuesto que esta falta de asociación se puede deber a sesgos básicamente de selección y medición.⁴⁹ De tal forma, es necesario continuar realizando estudios al respecto.⁵⁰⁻⁵⁶

Hace tiempo se consideraba que evaluar la exposición a través de códigos de cableado era la mejor alternativa, ya que se podía tener una idea más clara de las exposiciones presentes y pasadas.^{57,58} En este momento se han propuesto nuevas formas de evaluación de la exposición a campos electromagnéticos,⁵⁹ no obstante los resultados siguen siendo negativos,⁶⁰ además, es muy difícil evaluar la validez de dichas propuestas.⁶¹ Se ha llegado a afirmar que aun cuando existiera asociación entre campos electromagnéticos y la leucemia aguda, el riesgo atribuible a este factor sería sólo alrededor de 4 %⁶² (porcentaje nada despreciable en una enfermedad cuyos factores de riesgo no están totalmente establecidos). Cuando la exposición es por arriba de 0.4 μ T se ha estimado una RM = 2 (IC 95 % = 1.27 a 3.13); no obstante, la proporción expuesta a estos niveles de campos electromagnéticos es aproximadamente de 0.8 %.⁶³

Vitamina K

Otro factor que ha causado gran interés es la asociación de leucemia con el uso de vitamina K inyectada intramuscularmente.⁶⁴ Los reportes iniciales marcaron una asociación entre 2.6 (IC 95 % = 1.3 a 5.2) y 2.2 (IC 95 % = 1.1 a 4.4).⁶⁵ También en este caso los resultados han sido contradictorios y se considera la existencia de sesgos de confusión que han provocado una asociación espúrea entre estos dos eventos.⁶⁴ No bien el riesgo de la enfermedad hemorrágica del recién nacido es mayor si se dejara de usar la vitamina K en comparación con el riesgo de seguirla usando, es importante seguir investigando el tema, ya que de verificarse su asociación con el cáncer en la edad pediátrica podría explicar hasta 40 % de los casos.⁶⁶

Tabaquismo y consumo de alcohol

También han sido estudiados otros factores relacionados con los hábitos y el estilo de vida,^{25,67} y se ha encontrado que los niños residentes en zonas de alto nivel socioeconómico tienen mayor riesgo para desarrollar leucemia;⁶⁸ algunos autores señalan que esto apoya la posibilidad de una etiología infecciosa.⁶⁹ No obstante, es necesario indagar más acerca de la dieta o probables exposiciones en este nivel económico.⁶⁹

En relación a los hábitos se ha estudiado el uso del tabaco y el alcohol por parte de los padres,⁷⁰⁻⁷² sin encontrar datos concluyentes hasta el momento. En la leucemia mieloblástica aguda del adulto, el tabaco se considera un factor de riesgo importante;^{73,74} en niños no se ha encontrado tal asociación.⁷⁵⁻⁷⁸ Una limitación identificada en estas investigaciones es que el diseño del estudio no estaba orientado a buscar asociación con el uso del tabaco; tampoco puede descartarse la presencia de sesgos de selección.⁷⁹⁻⁸²

El riesgo del tabaquismo del padre se ha estimado con una RM = 2.4 (IC 95 % = 1.2 a 2.5) para desarrollar leucemia aguda en sus hijos. Llama la atención la mayor asociación con el tabaquismo paterno que con el materno. También ha sido más consistente la asociación con el tabaquismo previo al embarazo del niño índice.^{34,72,73,83} Existen datos indicativos de que los fumadores tienen mayores niveles de 8-hidroxi-

2-deosiguanosin (8-OH-dG) en el DNA del esperma, por lo cual se ha propuesto la existencia de una mutación germinal en el padre que se transmite al hijo.⁸⁴ La mejor forma de evaluar la exposición es mediante el interrogatorio directo,^{85,86} dado que los marcadores bioquímicos sólo superan al interrogatorio cuando existen situaciones de mucha presión, como cuando se condiciona la contratación laboral dependiendo de si se fuma o no.⁸⁷

Para la evaluación posnatal se considera que el tabaquismo materno es el mejor indicador del tabaquismo pasivo del niño, sobre todo en las primeras etapas de la vida.^{72,88} Cuando se ha buscado interacción entre la exposición pasiva al humo del tabaco y el polimorfismo de los genes que regulan el metabolismo de los cancerígenos, no se ha encontrado asociación.⁸⁹ La ausencia de interacción entre los genes que regulan el metabolismo de los cancerígenos y el tabaquismo en el desarrollo del cáncer, ha llevado a ciertos autores a pensar que esta interacción podría no existir.^{32,90}

Se considera el consumo del alcohol como posible factor de riesgo para la leucemia mieloblástica, pero no para la linfoblástica.^{71,91} Se ha encontrado mayor asociación con el consumo del alcohol por la madre durante el embarazo, que con el consumo del padre.^{72,91} Algunas evidencias señalan que los niños de madres que ingirieron alcohol durante el embarazo tuvieron mayor frecuencia de mutaciones en linfocitos al momento del nacimiento.⁹² El alcohol, en particular el vino, es un inhibidor de la topoisomerasa II, relacionada de forma importante al desarrollo de leucemias agudas en los lactantes.^{73,93} La evaluación de la exposición tiene varios requisitos,⁹⁴ aunque en términos generales se puede decir que tanto el interrogatorio directo como la aplicación de un cuestionario son métodos adecuados para la medición de la variable.⁹⁵ El interrogatorio suele provocar cierta subestimación en la identificación de la frecuencia del consumo de alcohol si se compara con un diario de consumo;⁹⁶ por lo que algunos sugieren la necesidad de utilizar otras fuentes, como registros médicos, para tener una mayor validez de la medición.⁹⁷ La concordancia global entre un interrogatorio más dirigido y la elaboración de un cuestionario es de 69 %,⁹⁸ aceptable sobre todo si se considera que la información

Juan Manuel
Mejía Aranguré et al.
Epidemiología
de las leucemias en niños

no siempre se registra en un expediente médico. Es indispensable mejorar la metodología al evaluar la asociación entre consumo de alcohol por los padres de los niños con leucemia aguda.

Dieta y leucemia aguda en niños

La dieta, parte del estilo de vida, se considera una de las fuentes más importantes de exposición en los niños.⁹⁹ Los mecanismos a través de los cuales la dieta puede aumentar el riesgo de desarrollar cáncer son la ingestión de cancerígenos preformados en la dieta o agua, o bien durante el proceso de cocción o preservación, por la conversión de componentes de la comida, como los nitratos, a cancerígenos mediante la acción de enzimas endógenas o la flora bacteriana.^{99,100}

Por otro lado, algunos nutrientes ingeridos por la madre durante el embarazo podrían aumentar o disminuir el riesgo de desarrollar cáncer.^{91,93,101} De hecho, el programa canadiense de prevención del cáncer en niños incluye la dieta de la madre durante el embarazo como un aspecto importante.¹⁰² Dentro de los alimentos que consume la madre durante el embarazo, pueden estar relacionados, sobre todo en los lactantes, los inhibidores de la topoisomerasa II, como las frutas y verduras que contienen quercetinas, frijol de soya (genisteína), el café regular, el té negro, el té verde, las bebidas de cacao y el vino (catequinas).^{91,93} Es importante considerar que en los adultos se ha observado que la acción de algunos factores cancerígenos varía por la dieta del individuo,¹⁰³ tal es el efecto de las radiaciones¹⁰⁴ y el tabaco.¹⁰⁵

En el niño la interacción entre la dieta y otros factores de riesgo para cáncer han sido poco estudiados, aun cuando en seminarios recientes se ha propuesto a la dieta como un factor muy importante.¹⁰⁶ Para el cáncer en general se considera que evitar la obesidad, consumir frutas y verduras en abundancia y evitar la ingesta excesiva de carne roja y alimentos ricos en grasa animal, puede reducir sustancialmente el riesgo de cáncer en los seres humanos.¹⁰⁷ El incremento en el consumo de alimentos con alto contenido de antioxidantes se considera la mejor estrategia natural para disminuir el riesgo de cáncer.

No debe soslayarse que diferentes alimentos se encuentran contaminados con agentes cancerígenos, como se observó en Bélgica donde 12.1 % de muestras de carne de pollo y puerco analizadas tenía niveles tóxicos de bifenil policlorinado y DDT; hallazgo también encontrado en el pescado.¹⁰⁸

La medición de la dieta es uno de los retos más grandes en epidemiología; actualmente se considera al cuestionario de frecuencia de alimentos como el mejor instrumento.¹⁰⁹ El cuestionario tiene la ventaja del bajo costo, lo cual aumenta la participación de la población.¹¹⁰ Sobre este factor se requiere investigación urgente que permita dictaminar medidas preventivas.⁹³ En los niños se considera que el interrogatorio a la madre es una buena fuente para obtener la información.¹¹¹

Problemas metodológicos en los estudios

Los limitantes más importantes en los estudios que miden las exposiciones de la ocupación de los padres estriban en la mala clasificación de la exposición, ya que las técnicas para recolectar la información no han sido las más apropiadas.^{26,31} Lo anterior se debe a que no siempre el padre brinda la información y la madre es quien la proporciona, lo que genera sesgos.¹¹² Además, el trabajador no siempre conoce todas las sustancias a las que se encuentra expuesto.¹¹³ Por otro lado, el tamaño de la muestra en diferentes estudios ha sido insuficiente cuando se ha querido probar el efecto de la exposición a una sustancia en particular,²⁶⁻²⁸ problema difícil de resolver dado que las exposiciones ocupacionales son poco frecuentes en la población general, consecuentemente los riesgos obtenidos son inconsistentes y poco precisos.¹¹⁴⁻¹¹⁶

Por lo anterior, es importante continuar investigando el papel desempeñado por la ocupación paterna y materna en el desarrollo de la leucemia en la edad pediátrica, haciendo mayor énfasis en la medición de la exposición.^{26,28,34}

En cuanto a la radiación prenatal, ya sea del padre o la madre del niño con leucemia, los resultados han sido controversiales:¹¹⁷ en tanto algunos autores consideran suficiente la evidencia

de que la exposición del padre a radiación ionizante puede detonar una mutación germinal transmisible a su progenie,^{34,118-121} para otros investigadores estos datos podrían ser resultado de factores de confusión, como el contacto a agentes infecciosos.^{122,123} Por estas razones, los factores señalados continúan siendo evaluados.¹²⁴

Como se mencionó anteriormente, la presencia de sesgos en las investigaciones ha generado dos efectos opuestos: que algunas asociaciones sean falsas, como la establecida para la vitamina K, o que estando presentes no se identifiquen, como los campos electromagnéticos.^{49,64} En cuanto a los sesgos de medición, es probable que se encuentren especialmente presentes en la asociación de la leucemia aguda con factores como tabaco, alcohol y dieta, ya que se han utilizado diversos criterios y diferentes instrumentos para realizar la medición de la exposición.^{74,96} La falta de control sobre estos sesgos y soslayar interacciones importantes como la susceptibilidad del individuo a la enfermedad, provocan que muchos de los factores aquí descritos no se reconozcan de manera consistente como factores de riesgo para el desarrollo de la leucemia aguda en la población pediátrica.

Conclusión

Excepto la exposición intrauterina a radiación ionizante, los factores ambientales descritos en la literatura siguen generando controversias, las cuales deberán disolverse en la medida que se desarrollen mejores estrategias metodológicas. Sin embargo, se ha criticado la actitud tan pasiva para disminuir las exposiciones a factores de riesgo no plenamente aceptados. Por ello, se recomienda tomar una actitud de cautela prudente para aceptarlos como causantes de las leucemias agudas, pero se invita a tener una postura enérgica para disminuir la exposición a los mismos.¹²⁵

El distanciamiento de la exposición a campos electromagnéticos (cables de alta tensión), eliminar el tabaquismo y el consumo de alcohol por parte de los padres al menos un año antes de concebir un hijo, dejar de fumar frente a los niños y evitar llevar a los niños a lugares donde se permita el consumo de cigarros, así como el incremento en el consumo de alimentos con alto

contenido de antioxidantes, podría prevenir los casos de leucemia aguda en la ciudad de México, una de las urbes con mayor incidencia de estos padecimientos.

Juan Manuel
Mejía Aranguré et al.
Epidemiología
de las leucemias en niños

Agradecimientos

A los doctores Clara Gorodezky, Carmen Alaez e Hilario Flores, por los valiosos comentarios sobre el presente trabajo.

Referencias

1. Stiller CA. Epidemiology and genetics of childhood cancer. *Oncogene* 2004;23:6429-6444.
2. Woodruff TJ, Axelrad DA, Kyle AD, Nweke O, Miller MS, Hurley BJ. Trends in environmentally related childhood illnesses. *Pediatrics* 2004;113: 1133-1140.
3. Juárez-Ocaña S, Mejía-Aranguré JM, Rendón Macías E, Kauffman-Nieves A, Yamamoto-Kimura LT, Fajardo-Gutiérrez A. Tendencia de seis principales causas de mortalidad en niños mexi-canos durante el periodo 1971-2000. La transición epidemiológica en los niños. *Gac Med Mex* 2003; 139:325-336.
4. Landrigan PJ, Schecter CB, Lipton JM, et al. Environmental pollutants and disease in American children: estimates of morbidity, mortality and cost for lead poisoning, asthma, cancer and developmental disabilities. *Environ Health Perspect* 2002; 110:721-728.
5. Usmani GN. Pediatric oncology in the world. *Curr Opin Pediatr* 2001;13:1-9.
6. Parkin M, Stiller C. Childhood cancer in developing countries: environmental factors. *Int J Pediatr Hem Onc* 1995;2:411-417.
7. Kleinbaum DG, Sullivan KM, Barrer ND. Objects and methods of epidemiologic research. En: ActivEpi. Companion Textbook. New York: Springer-Verlag; 2003. p. 17-132.
8. 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.
9. 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.
10. Draper GJ, Kroll ME, Stiller CA. Childhood cancer. (Trends in cancer incidence and mortality) *Cancer Surv* 1994; 19/20:493-517.

- Juan Manuel
Mejía Aranguré et al.
Epidemiología
de las leucemias en niños
11. Mangano JJ. A rise in the incidence of childhood cancer in the United States. *Int J Health Surv* 1999;29:393-408.
 12. 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;27:223-227.
 13. 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.
 14. 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;29:208-212.
 15. Fajardo-Gutiérrez A, Mejía-Aranguré JM, Juárez-Ocaña S, González-Miranda G, Carreón-Cruz R, et al. Epidemiología de las neoplasias malignas en niños derechohabientes del IMSS atendidos en los diferentes Centros Médicos del Instituto Mexicano del Seguro Social. En: García-Peña MC, Reyes-Morales H, Viniegra-Velázquez L, editores. Las múltiples facetas de la investigación en salud: proyectos estratégicos del Instituto Mexicano del Seguro Social. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2001. p. 221-240.
 16. Greaves M. The new biology of leukemia. En: Henderson ES, Lister TA, Greaves MF, editors. Leukemia. Philadelphia: WB Saunders Company; 1996. p. 34-45.
 17. Kramárová E, Stiller CA, Ferlay J, Parkin DM, Draper GJ, Michaelis J, et al. International classification of childhood cancer. Lyon, France: IARC Technical Report; 1996. p. 29.
 18. Josefson D. New childhood leukaemia identified by gene chip technology. *Br Med J* 2001;323:1388.
 19. Armstrong SA, Staunton JE, Silverman LB, Pieters R, den Boer ML, Minden MD, et al. MLL translocations specify a distinct gene expression profile that distinguishes a unique leukemia. *Nature Genet* 2002;30:41-47.
 20. Fajardo GA, Garduño EJ, Yamamoto KL, Hernández HD, Mejía AM, Farfán CJ, et al. Risk factors associated with development of leukemia in children. *Arch Med Res* 1992;23:213.
 21. Fajardo-Gutiérrez A, Garduño-Espinosa J, Yamamoto-Kimura L, Hernández-Hernández DM, Gómez-Delgado A, Mejía-Aranguré M, et al. Residencia cercana a fuentes eléctricas de alta tensión y su asociación con leucemia en niños. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1993;50:32-38.
 22. Fajardo-Gutiérrez A, Garduño-Espinosa J, Yamamoto-Kimura L, Hernández-Hernández DM, Mejía-Aranguré M, Gómez-Delgado A, et al. Factores de riesgo asociados al desarrollo de leucemia en niños. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1993;50:248-257.
 23. Ross JA, Davies SM, Potter JD, Robison LL. Epidemiology of childhood leukemia, with a focus on infants. *Epidemiol Rev* 1994;16:243-272.
 24. 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 1997-1995. National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999. p. 17-34.
 25. Sharp L, Cotton S, Little J. Descriptive epidemiology. En: Little J, editor. Epidemiology of childhood cancer. Lyon, France: IARC Scientific Publications No. 149; 1999. p. 10-66.
 26. Savitz DA, Jianhua Chen. Parental occupation and childhood cancer: Review of epidemiologic studies. *Environ Health Perspect* 1990;88:325-337.
 27. 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.
 28. Colt JS, Blair A. Parental occupational exposures and risk of childhood cancer. *Environ Health Perspect* 1998; 106(Suppl 1):909-925.
 29. Little J. Exposures to chemical and dust. En: Epidemiology of childhood cancer. Lyon, France: IARC Scientific Publications No. 149, 1999. p. 178-203.
 30. Shi L, Chia SE. A review of studies on maternal occupational exposures and birth defects, and the limitations associated with these studies. *Occup Med* 2001;51:230-244.
 31. Feychtung M, Plato N, Ahlbom A. Paternal occupational exposures and childhood cancer. *Environ Health Perspect* 2001;109:193-196.
 32. Peto J. Cancer epidemiology in the last century and the next decade. *Nature* 2001;411:390-395.
 33. Lord BI. Transgenerational susceptibility to leukaemia induction resulting from preconception, paternal irradiation. *Int J Radiat Biol* 1999;75:801-810.
 34. Ross JA, Swensen AR. Prenatal epidemiology of pediatric tumors. *Current Oncology Reports* 2000; 2:234-341
 35. Mole RH. Ionizing radiations and human leukemia. En: Henderson ES, Lister TA, editors. Leukemia Fifth edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 1990. p. 253-269.
 36. Miller RW. Special susceptibility of the child to certain radiation-induced cancers. *Environ Health Perspect* 1995;103(Suppl 6):41-44.
 37. Linet MS. The leukemias: Epidemiologic aspects. Oxford: Oxford University Press; 1985. p. 123-184.
 38. Wertheimer NW, Leeper E. Electrical wiring configurations and childhood cancer. *Am J Epidemiol* 1979;109:273-284.

39. Savitz DA, Wachtel H, Barnes FA, John EM, Tvrđik JG. Case-control study of childhood cancer and exposure to 60-Hz magnetic fields. *Am J Epidemiol* 1988;128:21-38.
40. Little J. Electromagnetic fields. En: *Epidemiology of childhood cancer*. Lyon, France: IARC Scientific Publications No. 149, 1999. p. 148-177.
41. Monson RR. Editorial commentary: epidemiology and exposure to electromagnetic fields. *Am J Epidemiol* 1990; 131:774-775.
42. Taubes G. EMF-Cancer links: yes, no, and maybe. *Science* 1993;262:649.
43. Brouwer FP. Re: "Case-control study of childhood cancer and exposure to 60-Hz magnetic fields". *Am J Epidemiol* 1995;141:375-376.
44. Poole C. Invited commentary: evolution of epidemiologic evidence on magnetic fields and childhood cancers. *Am J Epidemiol* 1996;143:129-132.
45. Campion EW. Power lines, cancer and fear. *New Engl J Med* 1997;337:44-46.
46. Taubes G. Magnetic field-cancer link: Will it rest in peace? *Science* 1997;277:29.
47. Linet MS, Hatch EE, Kleinerman RA, Robison LL, Kaune WT, Friedman DR, et al. Residential exposure to magnetic fields and acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med* 1997;337:1-7.
48. UK Childhood Cancer Study Investigators. Exposure to power-frequency magnetic fields and the risk of childhood cancer. *Lancet* 1999;354: 1925-1931.
49. Wartenberg D. The potential impact of bias in studies of residential exposure to magnetic fields and childhood leukemia. *Bioelectromagnetics* 2001;Suppl 5:S32-S47.
50. Wartenberg D. Leukemia and exposure to magnetic fields. *N Engl J Med* 1997;337:1471.
51. Stevens RG. Leukemia and exposure to magnetic fields. *N Engl J Med* 1997;337:1471-1472.
52. Levallois P, Gauvin D. Leukemia and exposure to magnetic fields. *N Engl J Med* 1997;337:1472.
53. Gochfeld M. Leukemia and exposure to magnetic fields. *N Engl J Med* 1997;337:1472.
54. Funk H. Leukemia and exposure to magnetic fields. *N Engl J Med* 1997;337:1472.
55. Neutra RR. Leukemia and exposure to magnetic fields. *N Engl J Med* 1997;337:1473.
56. Kabat GC. Leukemia and exposure to magnetic fields. *N Engl J Med* 1997;337:1473.
57. Savitz DA, Pearce N, Poole C. Update on methodological issues in the epidemiology of electromagnetic fields and cancer. *Epidemiol Rev* 1993;15:558-566.
58. Zahm SH, Devesa SS. Childhood cancer: overview of incidence trends and environmental carcinogens. *Environ Health Perspect* 1995;103(Suppl 6):177-184.
59. Auvinen A, Linet MS, Hatch EE, Kleinerman RA, Robison L, Kaune WT, et al. Extremely low-frequency magnetic fields and childhood acute lymphoblastic leukemia: an exploratory analysis of alternative exposure metrics. *Am J Epidemiol* 2000;152:20-31.
60. Kleinerman RA, Kaune WT, Hatch EE, Wacholder S, Linet MS, Robison LL, et al. Are children living near high-voltage power lines at increased risk of acute lymphoblastic leukemia? *Am J Epidemiol* 2000;151:512-515.
61. Savitz DA, Poole C. Do studies of wire code and childhood leukemia point towards or Hawaii from magnetic fields as the causal agent? *Bioelectromagnetics* 2001;Suppl 5:S69-S85.
62. Greenland S, Sheppard AR, Kaune WT, Poole C, Kelsh M. A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukemia. *Epidemiology* 2000;11: 624-634.
63. Anders Ahlbom, Cardis E, Green A, Linet M, Savitz D, Swerdlow A. ICNIRP (International for Non-Ionizing Radiation Protection) Standing Committee on Epidemiology. *Environ Health Perspect* 2001;109 (Suppl 6):911-933.
64. Ansell P, Bull D, Roman E. Childhood leukaemia and intramuscular vitamin K: findings from a case -control study. *Br Med J* 1996;313:204-205.
65. Little J. Medical history of the index child. En: *Epidemiology of childhood cancer*. Lyon, France: IARC Scientific Publications No. 149, 1999:304-341.
66. Ross JA, Davis SM. Vitamin K prophylaxis and childhood cancer. *Med Ped Oncol* 2000;34:434-437.
67. Alexander FA, Ricketts TJ, McKinney PA, Cartwright RA. Community lifestyle characteristics and risk of acute lymphoblastic leukemia in children. *Lancet* 1990;336:1461-1465.
68. Robison LL. Incidence, origins, epidemiology. En: Bast Jr. RC, Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei E. *Cancer medicine*. Fifth edition. Hamilton, Ontario: BC Decker; 2000. p. 2128-2130.
69. Parkin DW, Stiller CA. Childhood cancer in developing countries: environmental factors. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 1995;2:411-417.
70. John EM, Savitz DA, Sandler DP. Prenatal exposure to parents' smoking and childhood cancer. *Am J Epidemiol* 1991; 133:123-132.
71. van Duijn CM, van Steensel-Moll HA, Coebergh JW, van Zanen GE. Risk factors for childhood acute non-lymphocytic leukemia: An association with maternal alcohol consumption during pregnancy? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3:457-460.
72. Little J. Lifestyle. En: Little J, editor. *Epidemiology of childhood cancer*. Lyon, France: IARC Scientific Publications No. 149. 1999. p. 242-278.
73. Mejía-Aranguré JM, Fajardo-Gutiérrez A, Flores-Aguilar H, Martínez-García MC, Salamanca-Gómez F, Palma-Padilla V, et al. Environmental factors contributing to the development of childhood leukemia in children with Down's syndrome. *Leukemia* 2003;17:1905-1907.

Juan Manuel
Mejía Aranguré et al.
Epidemiología
de las leucemias en niños

74. Siegel M. Smoking and leukemia: evaluation of a causal hypothesis. *Am J Epidemiol* 1993;138:1-9.
75. Schwartzbaum JA, George SL, Pratt CB, Davis B. An Exploratory study of environmental and medical factors potentially related to childhood cancer. *Med Ped Oncol* 1991;19:115-121.
76. Pershagen G, Ericson A, Otterblad-Olausson. Maternal smoking in pregnancy does it increase the risk of childhood cancer? *Int J Epidemiol* 1992;21:1-5.
77. Klebanoff MA, Clemens JD, Read JS. Maternal smoking during pregnancy and childhood cancer. *Am J Epidemiol* 1996; 144:1028-1033.
78. Aplenc R, Lange B. Pediatric acute myeloid leukemia. En: Bast Jr RC, Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei E, editors. *Cancer medicine*. Fifth edition. Hamilton, Ontario: BC Decker; 2000. p. 2151-2156.
79. Kilpatrick SJ Jr. Re: "Prenatal exposure to parents' smoking and childhood cancer." (Letter). *Am J Epidemiol* 1992;135:712
80. Witorsh P, Wu JM, LeVois ME. Re: "Prenatal exposure to parents' smoking and childhood cancer." (Letter). *Am J Epidemiol* 1992; 135:713.
81. Lee PN. Re: "Prenatal exposure to parents' smoking and childhood cancer." (Letter). *Am J Epidemiol* 1992;135:713-714.
82. Landau E. Re: "Prenatal exposure to parents' smoking and childhood cancer." (Letter). *Am J Epidemiol* 1993;137:1282.
83. 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.
84. Montesano R, May J. Environmental causes of human cancers. *Eur J Cancer* 2001;37:S67-S87.
85. Wagenknecht LE, Burke GL, Perkins LL, Haley NJ, Friedman GD. Misclassification of smoking status in the CARDIA study: a comparison of self-report with serum cotinine levels. *Am J Public Health* 1992;82:33-36.
86. Caraballo RS, Giovino GA, Pechacek TF, Mowery PD. Factors associated with discrepancies between self-report on cigarette smoking and measured serum cotinine levels among persons aged 17 years or older. *Am J Epidemiol* 2001;153:807-814.
87. Jarvis MJ, Tunstall-Pedoe H, Feyerabend C, Vesey C, Saloojee Y. Comparison of tests used to distinguish smokers from nonsmokers. *Am J Public Health* 1987;77:1435-1438.
88. Schulte-Hobein B, Schwartz-Bickenbach D, Abt S, Plum C, Nau H. Cigarette smoke exposure and development of infants throughout the first year of life: influence of passive smoking and nursing on cotinine levels in breast milk and infant's urine. *Acta Paediatr* 1992;81:550-557.
89. Infante-Rivard C, Krajinovic M, Labuda D, Sinnett D. Parental smoking, CYP1A1 genetic polymorphisms and childhood leukemia (Québec, Canada). *Cancer Causes Control* 2000;11:547-553.
90. Ponder BAJ. Cancer genetics. *Nature* 2001;411:336-341.
91. Biondi A, Cimino G, Pieters R, Pui CH. Biological and therapeutic aspects of infant leukemia. *Blood* 2000;96:24-33.
92. Bigbee WL, Day R, Grant S, Keohavong P, Xi L, Zhang L, et al. Impact of maternal lifestyle factors on newborn HPRT mutant frequencies and molecular spectrum-Initial results from the prenatal exposures and preeclampsia prevention (PEPP) study. *Mut Res* 1999;431:279-289.
93. Ross JA. Maternal diet and infant leukemia: a role for DNA topoisomerase II inhibitors? *Int J Cancer* 1998;11:26-28.
94. Kesmodel U. Bringe drinking in pregnancy, frequency and methodology. *Am J Epidemiol* 2001;154:777-782.
95. Kesmodel U, Olsen SF. Self reported alcohol intake in pregnancy: comparison between four methods. *J Epidemiol Community Health* 2001;55:738-745.
96. Kesmodel U, Olsen SF, Secher NJ. Does alcohol increase the risk of preterm delivery? *Epidemiology* 2000;11:512-518.
97. Kilduff C, Dyer S, Egbeare D, Francis, Robbe I. Re: Does alcohol increase the risk of preterm delivery? *Epidemiology* 2001;12:589.
98. Kesmodel U, Secher NJ, Olsen SF. Re: Re: Does alcohol increase the risk of preterm delivery? *Epidemiology* 2001;12:589-590.
99. Goldman LR. Children-Unique and vulnerable. Environmental risks facing children and recommendations for response. *Environ Health Perspect* 1995;103(Suppl 6):13-18.
100. Kien CL. Nutrition and cancer. En: Lebenthal E, editor. *Textbook of gastroenterology and nutrition in infancy*. Second edition. New York: Raven Press; 1989. p. 689-719.
101. Bunnin G, Kuijten R, Buckley J, Rorke L, Meadows A. Relation between maternal diet and subsequent primitive neuroectodermal brain tumors in young children. *N Engl J Med* 1993; 329:536-541.
102. Desmeules M. Overview of the Canadian childhood cancer control program. *Child Health* 2000: 2nd world congress and exposition, Vancouver, Canada, May 30-June 3, 1995; Concurrent conferences on hematology-Oncology: "Challenges in childhood cancer and blood diseases". *J Pediatr Hematol Oncol* 1996;18:6.
103. Carr BI. Chemical carcinogens and inhibitors of carcinogenesis in the human diet. *Cancer* 1985;55: 218-224.
104. Makinodan T, James SJ. Possible role of apoptosis in Immune enhancement and disease retardation with dietary restriction and/or very low doses of ionizing radiation. En Hart RW, Neumann DA, Robertson RT, editors. *Dietary restriction: implications for the design and interpretation of toxicity*

- and carcinogenicity studies. Washington: ILSI Press; 1995. p. 311-325.
105. Instantáneas. Tabaco y dieta. Bol Oficina Sanit Panam 1992;112:539.
 106. Birch J. Etiology of childhood cancer: Recent findings. Child Health 2000: 2nd world congress and exposition, Vancouver, Canada, May 30-June 3, 1995; Concurrent conferences on hematology-Oncology: "Challenges in childhood cancer and blood diseases". J Pediatr Hematol Oncol 1996;18:5.
 107. Willet WC. Nutrition and cancer. Salud Publica Mex 1997;39:298-309.
 108. 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.
 109. Day NE, McKeown N, Wong MY, Welch A, Bingham S. Epidemiological assessment of diet: a comparison of a 7-day diary with a food frequency questionnaire using urinary markers of nitrogen, potassium and sodium. Int J Epidemiol 2001; 30:309-317.
 110. Willet W. Commentary: Dietary diaries versus food frequency questionnaires- a case of undigestible data. Int J Epidemiol 2001;30:317-319.
 111. Byers T, Treiber F, Gunter E, Coates R, Sowell A, Leonard S et al. The accuracy of parental reports of their children's intake of fruits and vegetables: validation of a food frequency questionnaire with serum levels of carotenoids and vitamins C, A, and E. Epidemiology 1993;4:350-355.
 112. 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.
 113. Fritschi L, Siemiatycki J, Richardson L. Self-assessed versus expert-assessed occupational exposures. Am J Epidemiol 1996;144:521-527.
 114. Annegers JF. Studying parental occupation and childhood cancer (editorials). Epidemiology 1992;3:1-2.
 115. Plato N, Steineck G. Methodology and utility of a job-exposure matrix. Am J Ind Med 1993;24:491-502.
 116. Carpenter DO, Arcaro K, Spink DC. Understanding the human health effects of chemical mixtures. Environ Health Perspect 2002;110(Suppl 1):25-42.
 117. Little J. Ionizing radiation. En: IARC. Epidemiology of childhood cancer. Lyon, France: IARC Scientific Publications No. 149, 1999. p. 90-147.
 118. Lord BI, Woolford LB, Wang L, McDonald D, Lorimore SA, Stones VA, et al. Induction of lympho-haemopoietic malignancy: impact of preconception paternal irradiation. Int J Radiat Biol 1998;74:721-728.
 119. Lord BI, Woolford LB, Wang L, Stones VA, McDonald D, Lorimore SA, et al. Tumour induction by methyl-nitroso-urea following preconceptual paternal contamination with plutonium-239. Br J Cancer 1998;78:301-311.
 120. Fattibene P, Mazzei F, Nuccetelli C, Risica S. Prenatal exposure to ionizing radiation: sources, affects and regulatory aspects. Acta Paediatr 1999;88:693-702.
 121. Lord BI, Hoyes KP. Hemopoietic damage and induction of leukemia in offspring due to preconception paternal irradiation from incorporated plutonium-239. Radiat Res 1999;152:S34-S37.
 122. Greaves MF. The Sellafield childhood leukemia cluster: Are germline mutations responsible? Leukemia 1990;4:391-396.
 123. Greaves MF. Aetiology of acute leukaemia. Lancet 1997;349:344-349.
 124. Greaves M. Childhood leukaemia. Br Med J 2002;324:283-287.
 125. Tomatis L. Primary prevention protects public health. Ann N Y Acad Sci 2002;982:190-197. 

Juan Manuel
Mejía Aranguré et al.
Epidemiología
de las leucemias en niños

