

Factores asociados a leucemia aguda en niños. Estudio de casos y controles

RESUMEN

Objetivo: determinar factores de riesgo asociados a leucemia aguda en niños.

Métodos: se incluyeron 47 niños con leucemia aguda y 47 controles sanos pareados por sexo, edad ± 3 años y residencia. Se investigaron antecedentes sociodemográficos, heredofamiliares, ginecoobstétricos, perinatales, tabaquismo, alcoholismo, exposición a campos magnéticos y uso de pesticidas.

Resultados: la edad fue de 7.2 ± 4.4 años. Existió mayor riesgo si se usó plaguicidas en casa (RM = 2.1, IC 95 % = 1.5-2.9) o jardín (RM = 1.8, IC 95 % = 1.2-2.6) tres meses antes del embarazo. En los casos se observó mayor frecuencia (no significativa) de pérdida fetal previa (14.9 versus 6.4 %), ictericia neonatal (14.9 versus 4.3 %), consumo de tabaco por la madre tres meses previos al embarazo (23.4 versus 10.6 %), consumo de alcohol por el padre (80 versus 68 %), uso de plaguicidas durante el embarazo en casa (21 versus 8.5 %) o jardín (8.5 versus 2.1%), y cercanía de la residencia (< 60 m) a campos agrícolas (23.4 versus 12.8 %).

Conclusiones: el uso de plaguicidas antes del embarazo en casa o jardín continúa siendo uno factor de riesgo posiblemente asociado a leucemia aguda en niños.

SUMMARY

Objective: to investigate the risk factors associated with childhood acute leukemia (CHAL).

Methods: during a year period 47 prevalent and incidental cases with CHAL and 47 controls (healthy children) were included. They were matched by gender, age (± 3 years) and residence area. Sociodemographic, gyneco-obstetric, perinatal features, parents' use of alcohol or smoking, exposure to electromagnetic fields and exposure to pesticides 3 months before and during pregnancy were assessed. Associations were assessed using odds ratios (OR) with 95 % confidence intervals (CI).

Results: the average age was 7.2 ± 4.4 years; 61.7 % were male. An increased OR was found for domestic (OR = 2.1, CI 95 % = 1.5-2.9) or garden (OR = 1.8, CI 95 % = 1.2-2.6) use of pesticides three months before pregnancy. A non-significant frequency was observed with previous fetal death, neonatal jaundice, smoking 3 months before pregnancy, father intake of alcohol, pesticides use during pregnancy at home or garden and living close (< 60 m) to agricultural fields.

Conclusions: the domestic or garden use of pesticides three months before pregnancy may play a role in the etiology of CHAL.

Unidad de Investigación
Clínica y Epidemiológica,
Hospital General
Regional 20, Instituto
Mexicano
del Seguro Social,
Tijuana, Baja California

Comunicación con:
Abraham Zonana-
Nacach.
Tel y fax: (664) 684 4195.
Correo electrónico:
zonanaa@yahoo.com

Recibido: 19 de agosto de 2008

Aceptado: 8 de abril de 2009

Introducción

En el mundo, el cáncer en niños es poco frecuente con una incidencia anual entre 70 y 160 casos por millón en niños menores de 14 años de edad.¹ La leucemia aguda corresponde a 30 % de los casos de cáncer, siendo la linfoblástica aguda cinco veces más frecuente que la mielocítica aguda.² En Estados Unidos se ha informado una incidencia de leucemia aguda en niños de 4.6 por 100 mil habitantes,¹ con mayor

incidencia entre los dos y cinco años de edad.³ Hasta principios de 1980, la leucemia fue la causa de muerte más común por cáncer en niños;² actualmente la supervivencia es de 80 y 45 % para la linfoblástica aguda y la mielocítica aguda, respectivamente.⁴

Estudios epidemiológicos han examinado gran número de posibles factores de riesgo para el desarrollo de leucemia aguda, entre los que se incluyen alteraciones genéticas, principalmente síndrome Down,⁵ factores relacionados con la madre (edad

Palabras clave

leucemia aguda
niño
exposición a plaguicidas
neoplasias
hematológicas

Key words

acute leukemia
child
pesticide exposure
hematologic neoplasms

materna mayor de 35 años, antecedente de pérdida fetal previa,^{6,7} exposición *in utero* a rayos X, consumo de alcohol, tabaco y marihuana)^{2,8,9} y los relacionados al niño (elevado peso al nacer, ser primogénito, haber presentado ictericia neonatal,^{6,7} exposición a oxígeno suplementario posnatal,¹⁰ procesos infecciosos repetitivos durante el primer año de vida,¹¹ exposición a campos electromagnéticos,¹² exposición a benceno y otros hidrocarburos.²

Sin embargo, la mayoría de los estudios de casos y controles muestra que la exposición a plaguicidas es uno de los factores de riesgo más importantes asociados en niños.¹³⁻²⁰ Sustancias tóxicas como los plaguicidas pueden causar un desequilibrio cromosómico y actuar como carcinógenos durante los periodos de crecimiento rápido y de gran división celular.¹⁷

En México, las neoplasias son la segunda causa de muerte en la población pediátrica⁸ y la leucemia aguda es el cáncer más frecuente en niños y principal motivo de atención médica oncológica.¹³ En la ciudad de México, en 2000 se informó una incidencia anual de 4.4 por 100 mil para leucemia linfoblástica aguda en niños menores de 14 años.²¹ En 2007, la población menor de 19 años del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en los municipios de Ensenada y Tijuana fue de 298 401 derechohabientes y durante ese periodo hubo 16 casos de leucemia aguda, con una incidencia de 5.36 casos por 100 mil derechohabientes, mayor a la registrada en Estados Unidos¹ y México.²¹ Con excepción de un estudio realizado en 1993,¹³ no existen investigaciones para evaluar los factores de riesgo asociados en población mexicana. Por lo anterior, el objetivo del estudio fue determinar los factores de riesgo asociados a leucemia aguda en niños derechohabientes del IMSS en Baja California.

Métodos

Casos

De agosto a noviembre de 2007 fueron captados los casos prevalentes diagnosticados con leucemia aguda que acudieron a consulta externa del Departamento de Hematología del Hospital General Regional 20, IMSS en Tijuana, el cual atiende pacientes de las unidades de medicina familiar de esa ciudad y de Tecate, Rosarito y Ensenada. Los casos incidentes fueron captados en el piso de pediatría de agosto de 2007 a julio de 2008 mediante la vigilancia del censo del piso y comunicación continua con el hematólogo del hospital. Se incluyeron los pacientes con

diagnóstico confirmado por aspirado de médula ósea (blastos > 30 %).²²

Controles

A partir de noviembre de 2007 hasta julio de 2008 fueron captados los controles en forma aleatoria. Fueron niños residentes de Tijuana llevados a la consulta externa de pediatría o control del niño sano del hospital por patologías agudas, no neoplásicas. Posteriormente se capturaron los controles de niños de la consulta de control del niño sano en las unidades de medicina familiar de Ensenada, Tecate y Rosarito. Por cada caso, dos controles fueron seleccionados aleatoriamente y pareados por sexo, edad $\pm$ 3 años y área de residencia al momento del diagnóstico, por medio del código postal y delegación.

Entrevista

Al término de la consulta con el hematólogo y posterior a la revisión del expediente clínico, se llevó a cabo una entrevista directa aplicando un cuestionario estructurado a la madre del niño. La entrevista a los controles de Tijuana fue realizada en la Unidad de Investigación Clínica del hospital y en las unidades de medicina familiar de Ensenada, Tecate y Rosarito. El cuestionario incluyó la evaluación de las siguientes variables:

- **Sociodemográficas:** edad del niño, fecha de nacimiento, lugar de nacimiento, lugar de residencia actual, tiempo de residencia, residencia en otro lugar y el tiempo, fecha de llegada al lugar de residencia actual, dirección, teléfono fijo y celular, código postal, ingreso mensual familiar, escolaridad de los padres y edades, así como de la madre al embarzarse; empleos de los padres durante por lo menos seis meses desde un año antes del embarazo hasta que el niño fue diagnosticado, especificando actividad, proceso o producto generado en la empresa y tiempo laborando.
- **Antecedentes de cáncer** en familiares de primer grado y **antecedentes ginecoobstétricos y perinatales:** orden de nacimiento del niño, pérdida fetal previa, infecciones durante el embarazo, consumo de drogas durante el embarazo, exposición a rayos X durante el embarazo, peso del niño al nacer, edad gestacional, presencia de ictericia neonatal, haber recibido alimentación por seno materno y el tiempo.
- **Antecedentes personales patológicos de los padres:** consumo de alcohol (cualquier tipo de bebida alcohólica ingerida, tres meses antes o

durante el embarazo y del nacimiento al diagnóstico del niño. La ingesta fue categorizada en leve, una a 13 bebidas por mes; moderada, cuatro a 14 bebidas por semana; severa, más de dos bebidas por día. El tabaquismo se determinó por el número de cigarrillos fumados por día tres meses antes del embarazo, durante el embarazo y del nacimiento al diagnóstico.²³

- **Antecedentes personales patológicos del niño:** congénitos mayores, procesos infecciosos en los seis meses previos al diagnóstico, exposición pasiva a tabaco, exposición a rayos X y número de exposiciones.
- **Exposición a campos electromagnéticos:** residencia actual o anterior cerca de transformadores eléctricos (< 20 m), subestaciones eléctricas o torres de transmisión eléctrica de alta tensión (< 200 m). Se mostraron fotografías de las diferentes fuentes de producción de campos electromagnéticos, refiriendo distancia entre dichos dispositivos y los hogares, así como el tiempo de residencia.¹²
- **Exposición a plaguicidas:** el interrogatorio sobre la utilización de plaguicidas incluyó cualquier insumo fitosanitario destinado a prevenir, repeler, combatir y destruir organismos biológicos como insecticidas, fungicidas, herbicidas, acaricidas, rodenticidas, molusquicidas y nematocidas.²⁴ Se interrogó acerca del empleo de plaguicidas tres meses antes del embarazo, durante el embarazo y nacimiento del niño, y al diagnóstico del niño. La exposición a plaguicidas fue dividida en casa, jardín y campos agrícolas, especificando la frecuencia de uso en veces por semana, contra qué organismo nocivo eran utilizados y el nombre de los productos. Además, se interrogó sobre la aplicación de plaguicidas de uso urbano (plaguicidas que para su aplicación requieren previo acondicionamiento por personal autorizado)²⁴ desde un año antes hasta tres años después del nacimiento. Se consideró cercanía entre el campo agrícola y la casa si ésta se encontraba a una distancia menor de 60 m.

Análisis estadístico

La captura de datos y análisis estadístico se realizó con el programa SPSS, versión 13.0 para Windows. Se obtuvieron las frecuencias simples de las diferentes variables. Se utilizó razón de momios (RM) con intervalos de confianza (IC) a 95 % para evaluar las asociaciones entre leucemia aguda en niños y los diferentes factores de riesgo. La RM fue considerada estadísticamente significativa si el IC a 95 % excluyó 1.00 y una $p \leq 0.05$.

Resultados

Se estudiaron 94 niños, 47 casos y 47 controles; 66.5 % de los niños con leucemia aguda fueron de Tijuana, 25 % de Ensenada y 1.9 % de Tecate y Rosarito. El promedio de edad en los casos y controles fue de 7.2 ± 4.4 años, 61.7 % fue del sexo masculino, 98 % con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y 2 % de leucemia mielocítica aguda, con tiempo de evolución promedio de 18.8 ± 21.6 meses. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre casos y controles, en el ingreso mensual familiar (7145 ± 3930 versus 6306 ± 3000 pesos, $p = 0.24$), la edad de la madre (33 versus 31 años, $p = 0.29$), la edad del padre (36 versus 34 años, $p = 0.16$), la escolaridad de la madre (9.0 versus 9.5 años, $p = 0.49$) y la escolaridad del padre (9.4 versus 9.7 años, $p = 0.64$), pero sí con la

Hernández-Morales
AL et al.
Leucemia aguda
en niños

Cuadro I

Antecedentes personales patológicos de los padres y neonatales de los casos y controles

	Casos (n = 47)		Controles (n = 47)		Riesgo (IC 95 %)
	n	%	n	%	
Lugar de nacimiento, Tijuana	31	66.0	27	57.4	1.4 (0.62-3.3)
Alteración genética en la familia	1	2.1	2	4.3	0.48 (0.04-5.5)
Cáncer en la familia	9	19.1	11	23.4	0.77 (0.28-2)
Edad madre al nacimiento ≥ 35 años	5	10.6	3	6.4	0.57 (0.12-2.5)
Consumo materno de tabaco					
3 meses previos al embarazo	11	23.4	5	10.6	1.4 (0.99-2.2)
Durante embarazo	2	4.3	1	2.1	2 (0.17-23)
Del nacimiento al diagnóstico	8	17.0	5	10.6	1.7 (0.51-5.7)
Consumo paterno de tabaco					
3 meses previos al embarazo	21	44.7	18	38.3	1.3 (0.57-2.9)
Del nacimiento al diagnóstico	20	42.6	18	38.3	1.1 (0.52-2.7)
Consumo materno de alcohol					
3 meses previos al embarazo	9	19.1	8	1	1.1 (0.40-3.3)
Durante el embarazo	2	4.3	1	2.1	2 (0.17-23.3)
Del nacimiento al diagnóstico	11	23.4	13	27.7	0.79 (0.31-2)
Consumo paterno de alcohol	38	80.9	32	68.1	1.9 (0.76-5.1)
Pérdida fetal previa	7	14.9	3	6.4	1.4 (0.92-2.3)
Edad gestacional al nacer (semanas)	39.8 ± 13		9.6 ± 1.7		
Peso al nacer > 4000 g	7	14.9	7	14.9	1 (0.32-3.1)
Ser primogénito	20	42.6	24	51.1	0.71 (0.31-1.6)
Ictericia neonatal	7	14.9	2	4.3	1.6 (1-2.5)
Exposición CEM	29	61.7	25	53.2	1.4 (0.62-3.2)
Exposición a rayos X	9	19.1	25	53.0	0.20 (0.08-0.50)
Alimentación al seno materno	42	89.4	39	83.0	1.7 (0.51-5.7)
Infecciones en los 6 meses previos	20	42.6	26	55.3	0.59 (0.26-1.3)
Exposición a plaguicidas	38	80.9	35	74.5	1.4 (0.54-3.8)

CEM = campos electromagnéticos

ocupación de la madre diferente al hogar durante el embarazo (63 *versus* 42 %, $p = 0.03$).

El antecedente de cáncer en familiares de primer grado, antecedentes congénitos mayores, ser primogénito, infecciones durante el embarazo, consumo de drogas o exposición a rayos X de la madre durante el embarazo, peso del niño al nacer, edad gestacional, haber recibido alimentación por seno materno, procesos infecciosos en los seis meses previos al diagnóstico de leucemia aguda, exposición pasiva a tabaco, exposición a rayos X o exposición a campos electromagnéticos en el niño, no se asociaron con aumento de riesgo. Sin embargo, los casos tuvieron aumento en la frecuencia no significativa del antecedente de pérdida fetal previa (14.9 *versus* 6.4 %, $p = 0.18$) y de ictericia neonatal (14.9 *versus* 4.3 %, $p = 0.08$). Aunque no hubo un aumento de riesgo con el consumo de tabaco, durante o después del embarazo por ninguno de los padres, se observó mayor frecuencia no significativa en los casos que la madre había consumido tabaco tres meses previos al embarazo (23.4 *versus* 10.6 %, $p = 0.10$) o el padre actualmente consumía alcohol (80.9 *versus* 68.1 %, $p = 0.15$) (cuadro I).

El cuadro II muestra la asociación entre el uso de plaguicidas y leucemia aguda. La forma de uso de plaguicidas tres meses antes o durante el embarazo y del nacimiento al diagnóstico de la enfermedad fue principalmente en aerosol y para erradicar

insectos; con menor frecuencia se usaron los rodenticidas. Se encontró mayor riesgo con el uso de plaguicidas en casa (RM = 2.1, IC 95 % = 1.5-2.9) y el jardín (RM = 1.8, IC 95 % = 1.2-2.6) tres meses antes del embarazo. Se observó mayor frecuencia no significativa en los casos si se había usado plaguicidas en casa (21 *versus* 8.5 %, RM = 1.5, IC 95 % = 1.0-2.3) y el jardín (8.5 *versus* 2.1 %, RM = 1.6, IC 95 % = 1.0-2.6) durante el embarazo y si se vivía cerca de campos agrícolas (23.4 *versus* 12.8 %, RM = 1.3, IC 95 % = 0.90-2.1). No encontramos mayor riesgo con el uso urbano de plaguicidas un año antes del embarazo y tres años después del nacimiento, ni con la cercanía de campos agrícolas a la escuela del niño.

Discusión

Nuestro estudio muestra que el uso de plaguicidas tres meses antes del embarazo en la casa o el jardín se asoció con riesgo dos veces mayor en el desarrollo de leucemia aguda en niños. En México, la mayoría de los estudios sobre el tema han sido principalmente para evaluar la incidencia;^{8,25-29} no existen análisis que hayan evaluado los factores de riesgo asociados, con excepción del de casos y controles realizado en 1993 por Fajardo y colaboradores,¹³ en el que el antecedente familiar de cáncer, exposición de la madre a radiación durante el embarazo, antecedente de aborto previo, peso al nacimiento mayor de 3500 g y la exposición a fertilizantes e insecticidas se asociaron significativamente.

Un análisis detallado de diversos estudios epidemiológicos publicados respecto a los factores de riesgo asociados con leucemia aguda en niños, muestra resultados concluyentes sobre la asociación entre la exposición a plaguicidas antes o durante del embarazo, durante la infancia y el desarrollo de leucemia, cáncer cerebral, linfoma no Hodgkin, sarcoma de tejidos blandos y enfermedad de Hodgkin.³⁰ Al igual que lo observado en nuestro estudio, Ma X¹⁴ y colaboradores encontraron un riesgo de 1.8 de leucemia aguda con el uso de plaguicidas en casa tres meses antes del embarazo; así como aumento de riesgo de 1.8 con el uso de plaguicidas en el jardín tres meses antes del embarazo, lo cual no ha sido informado previamente. Estudios de casos y controles en diferentes países han señalado un riesgo de 2.0 con el uso de plaguicidas en casa y jardín durante el embarazo y del nacimiento del niño al diagnóstico de leucemia aguda (cuadro III). Además, se observó aumento de riesgo de 4.0 si los plaguicidas habían sido utiliza-

Cuadro II
Uso de plaguicidas en los casos y controles y su asociación con leucemia aguda en niños

	Casos (n = 47)		Controles (n = 47)		Riesgo (IC 95 %)
	n	%	n	%	
Plaguicidas casa antes embarazo	15	31.9	2	4.3	2.1 (1.5-2.9)
Plaguicidas casa durante embarazo	10	21.3	4	8.5	1.5 (1-2.3)
Plaguicidas casa del nacimiento					
al diagnóstico	33	70.2	30	63.8	1.3 (0.56- 3.1)
Plaguicidas jardín antes embarazo	6	12.8	1	2.1	1.8 (1.2-2.6)
Plaguicidas jardín durante embarazo	4	8.5	1	2.1	1.6 (1-2.6)
Plaguicidas jardín del nacimiento					
al diagnóstico	9	19.1	9	19.1	1 (0.35-2.7)
Plaguicidas urbanos 1 año antes y					
3 años posteriores al nacimiento	5	10.6	2	4.3	2.6 (0.49-14)
Vivir cerca de campos agrícolas	11	23.4	6	12.8	1.3 (0.90-2.1)
Campos agrícolas cerca de escuela	4	11.1	6	16.2	0.64 (0.16-2.5)
Tratamiento de pediculosis con					
shampoo plaguicida	5	10.6	8	17.0	0.58 (0.17-1.9)

dos en el jardín más de cinco veces a la semana,¹⁷ aumento de la incidencia de leucemia linfoblástica aguda y mielocítica aguda en áreas dedicadas a la agricultura,³¹ así como relación entre la incidencia de cáncer en niños y la distancia de la casa de la madre a los campos agrícolas donde se utilizaban pesticidas.³²

En nuestro estudio no encontramos asociación entre leucemia aguda y la exposición ocupacional de los padres a plaguicidas, debido a que solamente un padre se dedicaba a la agricultura. Sin embargo, en otros estudios la exposición ocupacional de los padres a pesticidas aumenta el riesgo de cáncer en niños en 1.36 (IC 95 % = 1.03-1.79)^{18,33} y hasta 2.7 (IC 95 % = 1.0-7.0) si la exposición a plaguicidas por los padres fue mayor a 1000 días.^{15,34} Además, el uso urbano de plaguicidas en el hogar desde un año antes hasta tres años después del nacimiento del niño, se asocia con aumento de 2.8 en el riesgo de presentar leucemia aguda (IC 95 % = 1.4-5.7).¹⁴

Aunque en nuestro estudio los casos tuvieron mayor frecuencia en el uso de plaguicidas durante el embarazo en casa y jardín, así como de radicar cerca de campos agrícolas, no se observó aumento del riesgo debido principalmente al pequeño número de casos observados durante el periodo de estudio. Otras limitaciones por considerar al interpretar nuestros resultados son la existencia de sesgo

de memoria, la limitación en la evaluación directa de la exposición y la dificultad para estimar el tiempo real de exposición. Debido a que las leucemias agudas en niños presentan una baja incidencia es difícil realizar estudios de cohorte, por lo que la mayoría de los análisis para evaluar factores de riesgo asociados a leucemia aguda son de casos y controles. Evaluar la exposición a pesticidas y su asociación a riesgos es todo un reto, de ahí que la mayoría de los estudios epidemiológicos evalúan la exposición a pesticidas a través de una entrevista,³⁵ y en pocos se determina la exposición por medio de biomonitorización de fluidos y tejidos humanos.³⁶ La exposición a plaguicidas proviene principalmente de la contaminación del suelo o el aire, después de ser esparcidos en campos agrícolas, jardines y el hogar. También puede provenir de alimentos contaminados accidentalmente o como residuos en la leche materna.³⁷

Conclusiones

Es bien conocido que el desarrollo de leucemia aguda en niños está ligado a alteraciones genéticas y a la interacción genética-ambiental de factores que se asocian a esta patología; uno de los factores ambientales asociados a la etiología en niños es el uso

**Hernández-Morales
AL et al.
Leucemia aguda
en niños**

Cuadro III
Estudios de casos y controles publicados acerca de exposición a pesticidas y leucemia aguda en niños

Referencia	País	Casos/ controles	Resultados	RM (IC 95 %)
Buckley et al. (1989)	EUA	204/204	Aumenta riesgo con exposición ocupacional de los padres > 1000 días	2.7 (1.0-7.0)
Fajardo et al. (1993)	México	81/154	Aumenta riesgo la exposición a fertilizantes	4.73 (1.05-24.14)
			Aumenta riesgo la exposición a plaguicidas	1.93 (1.05-3.56)
Meinert et al. (1996)	Alemania	173/613	Aumenta riesgo uso de pesticidas en jardín desde 2 años antes del nacimiento hasta el diagnóstico	2.5 (1.0-6.1)
Infante et al. (1999)	Canadá	491/491	Aumenta riesgo si durante el embarazo se usaron insecticidas para plantas > 5 veces en jardín, patio o interiores	4.0 (1.1-14.3)
Meinert et al. (2000)	Alemania	1184/2588	Aumenta riesgo con la exposición de la madre a herbicidas, insecticidas y funguicidas durante el embarazo	3.6 (1.5-8.8)
Ma X et al. (2002)	EUA	162/162	Aumenta riesgo con el uso de pesticidas urbanos para el control de plagas	2.8 (1.4-5.7)
Menegaux et al. (2006)	Francia	280/288	Asociación con uso de insecticidas por la madre durante el embarazo	1.8 (1.2-2.8)
Rudant et al. 2007	Francia	764/1681	Asociación con el uso de insecticidas durante el embarazo	2.1 (1.7-2.5)
Nuestro estudio	México	47/47	Aumenta riesgo exposición antes del embarazo en casa	2.1 (1.5-2.9)
			Aumenta riesgo exposición antes del embarazo en jardín	1.8 (1.2-2.6)

EUA = Estados Unidos

de plaguicidas antes o durante el embarazo. Aunque en las etiquetas de la mayoría de los plaguicidas de venta para uso doméstico se encuentran impresas las precauciones, riesgos físicos o químicos, riesgos para el medio ambiente, recomendaciones de almacenamiento, de eliminación de remanentes y del envase, así como de los primeros auxilios en caso de contaminación accidental, no se hace referencia a precauciones de uso del producto antes o durante el embarazo. Es necesario educar a los proveedores de salud, cuidadores, padres y a los propios niños, sobre el peligro potencial y riesgo que representan los pesticidas y atender las advertencias, precauciones e indicaciones de uso que emiten los fabricantes de plaguicidas.

Referencias

1. Stiller CA. Epidemiology and genetics of childhood cancer. *Oncogene* 2004;23(38):6429-6444.
2. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: a review. *Environ Health Perspect* 2007;115(1):138-145.
3. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. *Ca Cancer J Clin* 2000; 50(1):7-33.
4. Pui CH, Sandlund JT, Pei D, Rivera GK, Howard SC, Ribeiro RC, et al. Results of therapy for acute lymphoblastic leukemia in black and white children. *JAMA* 2003;290(15):2001-2007.
5. Ross JA, Spector LG, Robison LL, Olshan AF. Epidemiology of leukemia in children with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44(1):8-12.
6. Spector LG, Davies SM, Robison LL, Hilden JM, Roesler M, Ross JA. Birth characteristics, maternal reproductive history, and the risk of infant leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16(1):128-134.
7. Podvin D, Kuehn CM, Mueller BA, Williams M. Maternal and birth characteristics in relation to childhood leukaemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2006;28 (4):486-495.
8. Mejía-Aranguré JM, Ortega-Álvarez MC, Fajardo-Gutiérrez A. Acute leukemias epidemiology in children. Part 1. *Rev Med IMSS* 2005;43(4):323-333.
9. Menegaux F, Ripert M, Hémon D, Clavel J. Maternal alcohol and coffee drinking, parental smoking and childhood leukaemia: a French population-based case-control study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007;21(4):293-299.
10. Naumburg E, Bellocchio R, Cnattingius S, Jonzon A, Ekblom A. Supplementary oxygen and risk of childhood lymphatic leukaemia. *Acta Paediatr* 2002; 91(12):1328-1333.
11. Roman E, Simpson J, Ansell P, Kinsey S, Mitchell CD, McKinney PA, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia and infections in the first year of life: a report from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *Am J Epidemiol* 2007; 165(5):496-504.
12. Fajardo-Gutiérrez A, Garduño-Espinosa J, Yamamoto-Kimura L, Hernández-Hernández DM, Gómez-Delgado A, Mejía-Araguré M, et al. Residence close to high-tension electric power lines and its association with leukemia in children. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1993;50(1):32-38.
13. Fajardo-Gutiérrez A, Garduño-Espinosa J, Yamamoto-Kimura L, Hernández-Hernández DM, Mejía-Aranguré M, Gómez-Delgado A, et al. Risk factors associated with the development of leukemia in children. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1993;50(4):248-257.
14. Ma X, Buffler PA, Gunier RB, Dahl G, Smith MT, Reinier K, et al. Critical windows of exposure to household pesticides and risk of childhood leukemia. *Environ Health Perspect* 2002;110(9): 955-960.
15. Buckley JD, Robinson LL, Swotinsky R, Garabrant DH, LeBeau M, Manchester P, et al. Occupational exposures of parents of children with acute nonlymphocytic leukemia: a report from The Children Cancer Study Group. *Cancer Res* 1989;49(14):4030-4037.
16. Meinert R, Kaatsch P, Kaletsch U, Krummenauer F, Miesner A, Michaelis J. Childhood leukemia and exposure to pesticides: results of a case-control study in Northern Germany. *Eur J Cancer* 1996;32A(11):1943-1948.
17. Infante-Rivard C, Labuda D, Krajcinovic M, Sinnett D. Risk of childhood leukemia associated with exposure to pesticides and with gene polymorphisms. *Epidemiology* 1999;10(5):481-487.
18. Meinert R, Schuz J, Kaletsch U, Kaatsch P, Michaelis J. Leukemia and nonhodgkin's lymphoma in childhood and exposure to pesticides: results of a register-base case-control study in Germany. *Am J Epidemiol* 2000;151(7):639-646.
19. Menegaux F, Baruchel A, Bertrand Y, Lescœur B, Leverger G, Nelken B, et al. Household exposure to pesticides and risk of childhood acute leukemia. *Occup Environ Med* 2006;63(2):131-134.
20. Rudant J, Manegaux F, Leverger G, Baruchel A, Nelken B, Bertrand Y, et al. Household exposure to pesticides and risk of childhood hematopoietic malignancies: the ESCALE study (SFCE). *Environ Health Perspect* 2007;115(12):1787-1793.
21. Mejía-Aranguré JM, Bonilla M, Lorenzana R, Juárez-Ocaña S, de Reyes G, Pérez-Saldivar ML,

- et al. Incidence of leukemias in children from El Salvador and Mexico City between 1996 and 2000: population-based data. *BMC Cancer* 2005 Apr 4;5:33.
22. Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Pediatr Clin North Am* 1985;32(3):669-697.
 23. Shu XO, Ross JA, Pendergrass TW, Reaman GH, Lampkin B, Robison LL. Parental alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of infant leukemia: a Childrens Cancer Group Study. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(1):24-31.
 24. Secretaría de Salud. Norma oficial mexicana NOM-045-SSA1-1993, Plaguicidas. Productos para uso agrícola, forestal, pecuario, de jardinería, urbano e industrial. Etiquetado. México: Secretaría de Salud; 1993. Disponible en <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/045ssa13.html>
 25. Mejía-Aranguré JM, Fajardo-Gutiérrez A, Bernaldez-Ríos R, Paredes-Aguilera R, Flores-Aguilar H, Martínez-García MC. Incidence of acute leukemia in children in Mexico City, from 1982 to 1991. *Salud Publica Mex* 2000;42(5):431-437.
 26. Rendón-Macías ME, Mejía-Aranguré JM, Juárez-Ocaña S, Fajardo-Gutiérrez A. Epidemiology of cancer in children under one year of age in Mexico City. *Eur J Cancer Prev* 2005;14(2):85-89.
 27. Juárez-Ocaña S, González-Miranda G, Mejía-Aranguré JM, Rendón-Macías ME, Martínez-García MC, Fajardo-Gutiérrez A. Frequency of cancer in children residing in Mexico City and treated in the hospitals of the Instituto Mexicano del Seguro Social (1996-2001). *BMC Cancer* 2004;4:50.
 28. Fajardo-Gutiérrez A, Navarrete-Martínez A, Reynoso-García M, Zarzosa-Morales ME, Mejía-Aranguré M, Yamamoto-Kimura LT. Incidence of malignant neoplasms in children attending Social Security Hospitals in Mexico City. *Med Pediatr Oncol* 1997;29(3):208-212.
 29. Mejía-Aranguré JM, Fajardo-Gutiérrez A, Bernaldez-Ríos R, Farfán-Canto JM, Ortiz-Fernández A, Martínez-García MD. Incidence trends of acute leukemia among the children of Mexico City: 1982-1991. *Arch Med Res* 1996;27(2):223-227.
 30. Zahm H, Ward MH. Pesticides and childhood cancer. *Environ Health Perspect* 1998;106(S3):893-908.
 31. Reynolds P, Von Behren J, Gunier RB, Goldberg DE, Hertz A, Harnly ME. Childhood cancer and agricultural pesticide use: an ecological study in California. *Environ Health Persp* 2002;110(3):319-324.
 32. Reynolds P, Von Behren J, Gunier RB, Goldberg DE, Harnly M, Hertz A. Agricultural pesticide use and cancer in California. *Epidemiol* 2005;16(1):93-100.
 33. Flower KB, Hoppin JA, Lynch CF, Blair A, Knott C, Shore DL, et al. Cancer risk and parental pesticide application in children of agricultural health study participants. *Environ Health Perspect* 2004;112(5):631-635.
 34. Abadi-Korek I, Stark B, Zaizov R, Shaham J. Parental occupational exposure and the risk of acute lymphoblastic leukemia in offspring in Israel. *J Occup Environ Med* 2006; 48(2):165-174.
 35. Cooper SP, Darragh AR, Vernon SW, Stallones L, Mac-Naughton N, Robinson T, et al. Ascertainment of pesticide exposures of migrant and seasonal farmworker children: findings from focus groups. *Am J Ind Med* 2001;40(5):531-537.
 36. Fenske RA, Kissel JC, Lu C, Kalman DA, Simcox NJ, Allen EH, et al. Biologically based pesticide dose estimates for children in an agricultural community. *Environ Health Perspect* 2000;108(6):515-520.
 37. Weiss J, Papke O, Bignert A, Jensen S, Greyertz E, Agostoni C, et al. Concentrations of dioxins and other organochlorines (PCBs, DDTs, HCHs) in human milk from Seveso, Milan and a Lombardian rural area in Italy: a study performed 25 years after the heavy dioxin exposure in Seveso. *Acta Paediatr* 2003;92(4):467-472.

**Hernández-Morales
AL et al.
Leucemia aguda
en niños**