

Riesgos ambientales y alimentarios en niños y adolescentes con diagnóstico de leucemia en Tlaxcala.

Environmental and food risks in children and adolescents with diagnosis of leukemia in Tlaxcala.

Gustavo Flores-López*, Pablo Méndez-Hernández**, José Juan Roque Cuacenetl-Jiménez*, Elodia Rojas-Lima*, Carlos Braulio Nava-Cruz*, José Francisco Mauricio-García*, Ma. Del Carmen Cruz-Angulo**

RESUMEN

Objetivo: Analizar la asociación entre factores ambientales y alimentarios, con el riesgo de leucemia linfoblástica aguda (LLA) en niños y adolescentes del estado de Tlaxcala.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio de casos y controles no pareado, no probabilístico, en 89 pacientes de 4 a 20 años de edad con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que residen en el estado de Tlaxcala, México. La investigación se llevó a cabo entre los casos reportados en el Hospital Infantil de Tlaxcala. (H.I.T), en el periodo 2008-2013. El instrumento utilizado fue un cuestionario que evalúa exposiciones crónicas a sustancias tóxicas en el medio ambiente, previamente utilizado en México.

Resultados: Se encontró que en el grupo de los casos la mayoría de los participantes fueron niños (67.3%), con una edad promedio de 10.7 años. En los controles, 55.1% fueron niñas y la edad promedio fue de 10.9 años. En cuanto al riesgo de LLA relacionado con la exposición de la madre al humo del cigarro, los niños y adolescentes cuyas madres refieren haber sido expuestas al humo del cigarro presentaron 12.3 veces más riesgo de LLA (IC 95%; 2.5-59.4 $p \leq 0.002$) que aquellos cuyas madres no fueron expuestas. Se observó que el riesgo de LLA es 28.4 veces mayor en quienes consumen fruta ocasionalmente, comparado con quienes la consumen frecuentemente (IC 95%; 8.9-90.5 $p \leq 0.000$).

Conclusiones: Es necesario continuar estudiando con mayor profundidad el impacto de la contaminación ambiental y el bajo consumo de antioxidantes sobre el desarrollo de la LLA.

Palabras clave: exposición a riesgos ambientales; conducta alimentaria; leucemia-linfoma linfoblástico de células T precursoras; niño; adolescente.

ABSTRACT

Objective: To analyze the association between environmental and food factors, with the risk of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children and adolescents in the State of Tlaxcala.

Materials and methods: A case-control, not matched, non-probability study was held in 89 patients from 4 to 20 years old with a diagnosis of ALL who reside in the State of Tlaxcala, Mexico. The research was conducted among the cases reported at the Children's Hospital of Tlaxcala in the period 2008-2013. The instrument used was a questionnaire that assesses chronic exposures to toxic substances in the environment, previously used in Mexico.

Results: It was found that in the group of cases the majority of the participants were men (67.3%), with an average age of 10.7 years. In the controls, 55.1% were women and the average age was of 10.9 years. In regard to the risk of ALL related to the exposure of the mother to cigarette smoke, children and adolescents whose mothers refer to have been exposed to cigarette smoke were 12.3 times more risk of ALL (95% CI; 2.5-59.4 $p \leq 0.002$) than those whose mothers were not exposed. It was observed that the risk of ALL is 28.4 times higher in those who consume fruit occasionally, compared with those who consumed it often (95% CI; 8.9-90.5 $p \leq 0.000$).

Conclusions: It is necessary to continue studying in greater depth the impact of environmental pollution and low consumption of antioxidants on development of ALL.

Key words: environmental exposure; feeding behavior; precursor T-cell lymphoblastic leukemia-lymphoma; child; adolescent

* Facultad de Ciencias de la Salud, campus Guardia Zacatelco. Universidad Autónoma de Tlaxcala. México.

** Organismo Público Descentralizado de Salud de Tlaxcala. México.

Correspondencia: Gustavo Flores-López. Morelos Poniente 25, colonia Centro, Chiautempan, Tlaxcala. C.P. 90800.

Correo electrónico: gustavo-nutricion@live.com.mx

RECIBIDO: 15 de abril de 2015

ACEPTADO: 04 de septiembre de 2015

INTRODUCCIÓN

La leucemia aguda linfoblástica (LLA) es la enfermedad neoplásica más frecuente en niños a nivel mundial y es la causa de muerte más común en niños menores de 15 años, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, por lo que se considera un problema de salud pública. En México, con base en el Censo de Población Nacional de 2005, que reveló una población de 103 millones de habitantes, de los cuales 42% eran niños menores de 15 años de edad, se calculó una incidencia de LLA entre 1,000 y 1,200 casos nuevos por año. Algunos de los factores de riesgo para padecer leucemia aguda son: alcoholismo y tabaquismo durante el embarazo, exposición a rayos X, campos electromagnéticos, hidrocarburos y pesticidas.⁽¹⁾

El corredor industrial Puebla-Tlaxcala -cuarto corredor industrial en México-, agrupa empresas de índole agroindustrial, alimentario, automotriz, textil, petroquímico, de minerales no metálicos, agroquímicos y confección. Esto, actualmente, ha implicado graves problemas ambientales y de salud; en particular destaca la grave situación de la población alrededor del río Atoyac.⁽²⁾

El agua es un solvente excelente que puede contener en disolución un gran número de sustancias carcinógenas, como el arsénico, clasificado por la Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer como un posible carcinógeno para el ser humano. De igual manera, el uso de cloro, uno de los desinfectantes más utilizados, produce trihalometanos como el cloroformo y el bromodichlorometano, sustancias clasificadas entre las posibles causantes de leucemias. Otros compuestos orgánicos volátiles, hidrocarburos policíclicos y metales procedentes de diversas fuentes de contaminación -como la agricultura, los vertimientos industriales y la lixiviación de minerales- también contaminan las aguas subterráneas y se han asociado a LLA.⁽³⁾

Por otro lado, un factor de riesgo importante para el desarrollo de LLA es el humo del tabaco, el cual contiene sustancias químicas cancerígenas y está catalogado como cancerígeno por la International Agency for Research on Cancer, por el U.S. National Toxicology Program y el National Cancer Institute. En este sentido, el consumo de tabaco parental (maternal/ paternal) se asocia a un mayor riesgo de cáncer pediátrico.⁽⁴⁾

Un factor de riesgo en la carcinogénesis hematopoyética es la nutrición, previamente implicada en la etiología del cáncer. Estudios sugieren que las frutas y verduras frescas se asocian con un menor riesgo de leucemia, especialmente si se consumen de forma regular durante los 2 primeros años de vida.⁽⁵⁾

Debido a que existen múltiples factores de riesgo que pueden desarrollar cáncer, el objetivo del presente estudio se centró en analizar la asociación entre factores de riesgo ambientales y alimentarios, con el riesgo de desarrollar leucemia linfoblástica aguda (LLA) en niños y adolescentes del estado de Tlaxcala.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, de casos y controles, no pareado, no probabilístico en 89 pacientes de 4 a 20 años de edad, con diagnóstico de LLA, que residen en el Estado de Tlaxcala. La investigación se llevó a cabo entre los casos reportados en el Hospital Infantil de Tlaxcala. (H.I.T), en el periodo 2008-2013.

El diagnóstico clínico de LLA se basó en la presencia de síndrome anémico, purpúrico, hemorrágico, infiltrativo, febril y consuntivo.^(6,7)

Los exámenes de laboratorio considerados fueron biometría hemática completa, química sanguínea, prueba de función hepática, electrolitos séricos, examen general de orina y radiografía de tórax. Los valores considerados, para el grupo de casos, fueron los siguientes: hemoglobina < a 10 g/dl, plaquetas por debajo de 20.000/ μ l, y más de 10.000 leucocitos/ μ l al diagnóstico.

Se excluyeron de este estudio a los pacientes con LLA que no aceptaron participar (n=4), que fallecieron (n=32) y que no se localizaron en su comunidad durante el estudio (n=4), quedando para el análisis un total de 49 pacientes.

Los controles fueron 49 niños y adolescentes de 4 a 20 años de edad, vecinos de los casos, con una edad similar \pm 1 año, sexo indistinto, libres de LLA, enfermedad renal crónica y afecciones metabólicas, y que aceptaron participar en el estudio.

El instrumento utilizado fue un cuestionario que evalúa exposiciones crónicas a sustancias tóxicas en el medio ambiente, previamente utilizado en el estudio "Cytogenetic damage due to environmental pollution".⁽⁸⁾ El cuestionario fue aplicado por entrevistadores capacitados, y consta de 5 secciones: datos sociodemográficos, consumo de agua, consumo de alimentos, datos ocupacionales de los padres y antecedentes heredofamiliares.

Para la captura de los datos se utilizó Epi Info versión 7, para su análisis estadístico el programa Stata versión 12. Para medir variables cualitativas se emplearon porcentajes, y en las variables cuantitativas se calcularon medias y desviación estándar. Un valor de p ajustado inferior a 0.05 se consideró estadísticamente significativo, se realizaron modelos de regresión logística bivariados y multivariados con sus respectivos intervalos de confianza al 95% para evaluar la relación entre riesgos ambientales y alimentarios, con el riesgo de padecer LLA en niños y adolescentes. Las variables predictoras fueron: edad; sexo; consumo por semana de fruta, ensaladas vegetales, vegetales cocidos, pescados y mariscos; presencia de un fumador en el hogar durante la infancia del paciente; y fuente de agua para tomar, entre otras.

Durante la recolección de datos se solicitó el consentimiento informado por escrito a los padres de familia de los niños y adolescentes del estudio. Previamente se realizó una prueba piloto del instrumento en 10 niños, sin diagnóstico de LLA, que residen en los diferentes municipios del estado de Tlaxcala.

RESULTADOS

En cuanto a las características sociodemográficas, se encontró que en el grupo de los casos, la mayoría de los participantes fueron niños (67.3%), con una edad promedio de 10.7 años. En el grupo de controles, 55.1% fueron niñas, y la edad promedio fue de 10.9 años (cuadro 1).

Respecto al consumo de agua y alimentos, 63.3% del grupo de casos refirió consumir agua de la toma pública, en relación a los controles (30.6%). Un mayor porcentaje de los controles refiere consumir más frecuentemente frutas (87.7%), verduras (36.7%), pescados y mariscos (66.6%), en relación a los casos (16.6%), (2.0%) y (16.3%), respectivamente (cuadro 2).

Referente a la exposición de la madre al humo de cigarro cuando estaba embarazada y si hubo un fumador en el hogar durante la infancia del niño y adolescente, se notó que un mayor porcentaje

Riesgos ambientales y alimentarios. Leucemia.

de los casos estuvo expuesto a ambos factores de riesgo (32.65% y 34.69% respectivamente), mientras que el 4.08% y 2.04% de los controles estuvieron expuestos. Respecto al antecedente de que el padre o madre tuvieran enfermedades como DM2, H/A, insuficiencia renal, cáncer, entre otras, se observó que 27.59% de los padres y 31.03% de las madres del grupo de casos presentó cáncer, y los padres y madres del grupo de los controles no presentaron dicha enfermedad (cuadro 3).

Se muestran modelos de regresión logística para predecir el riesgo de LLA con relación al consumo de agua de la toma pública. En el modelo 1, ajustado por edad y sexo, se observa que los niños y adolescentes que refirieron consumir agua de la toma pública tienen 4.2 veces mayor riesgo de LLA (IC 95%; 1.7-10.3 $p \leq 0.001$), comparado con quienes consumieron agua purificada (cuadro 4).

En cuanto al riesgo de LLA relacionado con la exposición de la madre al humo del cigarro, en el modelo 1, se observa que los niños y adolescentes cuyas madres refieren haber sido expuestas al humo del cigarro presentaron 12.3 veces más riesgo de LLA (IC 95%; 2.5-59.4 $p \leq 0.002$) que aquellos cuyas madres no estuvieron expuestas (cuadro 5).

Respecto al riesgo de LLA con relación al consumo de fruta, en el modelo 1 se observa que el riesgo de LLA es 28.4 veces mayor en quienes consumen fruta ocasionalmente, comparado con quienes la consumen frecuentemente. (IC 95%; 8.9-90.5 $p \leq 0.000$) (cuadro 6).

CUADRO 1. Descripción de las características de la población analizada. Factores sociodemográficos. Hospital Infantil de Tlaxcala. 2008-2013.

Variable	Casos(n=49)	Controles(n=49)	Valor de p
Sexo			
Masculino (%)	67.3	44.9	0.0245 ²
Femenino (%)	32.7	55.1	0.0245
Edad (años)	10.7 (± 4.33) ¹	10.9 (± 4.33)	0.8525
Edad del padre (años)	37.9 (± 7.32)	38.3 (± 8.70)	0.8119
Edad de la madre (años)	35.7 (± 5.72)	35.6 (± 7.92)	0.8956
Años del niño y adolescente viviendo en su localidad	9.5 (± 4.39)	10.2 (± 4.71)	0.4528
A qué distancia vive el niño y adolescente de un río contaminado (metros)	838.1 (± 1125.36)	966.3 (± 1132.73)	0.7928
A qué distancia vive el niño y adolescente de una zona industrial (metros)	1990.0 (± 1884.13)	2166.2 (± 1831.16)	0.6927

1 Media aritmética ± Desviación Estándar

2 Estadísticamente significativo con valor de $p < 0.05$

Fuente: Registro de datos de pacientes 2008-2013

CUADRO 2. Datos sobre el consumo de agua y alimentos en niños y adolescentes. Hospital Infantil de Tlaxcala. 2008-2013.

Variable	Casos (n=49)	Controles (n=49)	Valor de p
Fuente de agua para tomar:	(%)	(%)	(%)
Agua de la toma pública	63.3	30.6	0.0011 ¹
Agua purificada	36.7	69.4	0.0011
Consumo de fruta:			
Algunas veces por mes	4.17	0.00	0.0910
Algunas veces por semana	79.17	12.24	0.0001
Diario	16.66	87.76	0.0001
Consumo de ensaladas vegetales:			
Nunca	8.16	2.04	0.1548
Algunas veces al año	2.04	2.04	1.0000
Algunas veces por mes	63.27	4.08	0.0001
Algunas veces por semana	26.53	73.47	0.0001
Diario	0.00	18.37	0.0003
Consumo de verdura:			
Algunas veces al año	2.05	0.00	0.2373
Algunas veces por mes	10.20	0.00	0.0073
Algunas veces por semana	85.71	63.27	0.0098
Diario	2.04	36.73	0.0001
Consumo de alimentos fritos:			
Algunas veces al año	2.08	6.12	0.3062
Algunas veces por mes	52.08	63.27	0.2645
Algunas veces por semana	43.76	30.61	0.1798
Diario	2.08	0.00	0.2338
Consumo de carne:			
Algunas veces por mes	12.24	10.42	0.7763
Algunas veces por semana	87.76	89.58	0.7763
Consumo de huevo:			
Algunas veces por mes	10.20	8.33	0.7506
Algunas veces por semana	89.80	91.67	0.7506
Consumo de pescados y mariscos:			
Nunca	2.04	0.00	0.2408
Algunas veces al año	8.16	4.17	0.4095
Algunas veces por mes	73.47	29.17	0.0001
Algunas veces por semana	16.33	66.66	0.0001

*Agua purificada: agua comprada en botellón, sin considerar la marca.

1 Estadísticamente significativo con valor de $p < 0.05$

Fuente: Registro de datos de pacientes 2008-2013

CUADRO 3. Datos ocupacionales de los padres y antecedentes heredofamiliares en niños y adolescentes. Hospital Infantil de Tlaxcala. 2008-2013.

Variable	Casos (n=49)	Controles (n=49)	Valor de p
Uno o los dos padres trabajan en el campo:	(%)	(%)	(%)
Padre	10.42	16.33	0.3910 ¹
Ninguno	89.58	83.67	0.3910
El padre trabaja en la industria:			
No	93.88	93.88	0.5368
Sí	6.12	6.12	1.0000
La madre aspiraba humo de cigarro cuando estaba embarazada:			
No	67.35	95.92	0.0001
Sí	32.65	4.08	0.0001
Había un fumador en el hogar durante la infancia del niño:			
No	65.31	97.96	0.0001
Sí	34.69	2.04	0.0001
Padre del niño con afecciones de salud:			
DM2	55.17	73.68	0.1900
H/A	13.79	21.05	0.5130
Cáncer	27.59	0.00	0.0026
Otro	3.45	5.27	0.7608
Madre del niño con afecciones de salud:			
DM2	55.17	76.92	0.0874
H/A	6.90	19.23	0.1662
Cáncer	31.03	0.00	0.0003
Insuf. R	3.45	0.00	0.2548
Otro	3.45	3.85	0.9373

1 Estadísticamente significativo con valor de p< 0.05

Fuente: Registro de datos de pacientes 2008-2013

CUADRO 4. Resultados de los modelos de regresión logística. Factor de riesgo de leucemia en niños y adolescentes con relación a la fuente de agua para tomar. Hospital Infantil de Tlaxcala. 2008-2013.

Modelos	Agua purificada OR	Agua de la toma pública OR (IC 95%)	Valor de p
Modelo 1	1	4.2 ¹ (1.7 a 10.3) ²	0.001 ³
Modelo 2	1	2.9 (0.7 a 11.5)	0.112
Modelo 3	1	2.4 (0.5 a 10.9)	0.226

Modelo 1. Ajustado por edad y sexo

Modelo 2. Ajustado por edad , sexo, fruta, ensaladas vegetales, vegetales cocidos, pescados y mariscos por semana

Modelo 3. Ajustado por edad, sexo, fruta, ensaladas vegetales, vegetales cocidos, pescados y mariscos por semana, la madre aspiraba humo de cigarro cuando estaba embarazada, había un fumador en el hogar durante la infancia de los niños y adolescentes.

1 Odds Ratio

2 [95% Conf. Interval]

3 Estadísticamente significativo con valor de p< 0.05

Fuente: Registro de datos de pacientes 2008-2013

CUADRO 5. Resultados de los modelos de regresión logística. Factor de riesgo de leucemia en niños y adolescentes con relación a la madre se exponía al humo de cigarro cuando estaba embarazada. Hospital Infantil de Tlaxcala. 2008-2013.

Modelos	No OR	Sí (IC 95%)	Valor de p
Modelo 1	1	12.3 ¹ (2.5 a 59.4) ²	0.002 ³
Modelo 2	1	5.8 (0.7 a 44.2)	0.085
Modelo 3	1	1.7 (0.08 a 37.0)	0.707

Modelo 1. Ajustado por edad y sexo

Modelo 2. Ajustado por edad , sexo, fruta, ensaladas vegetales, vegetales cocidos, pescados y mariscos por semana

Modelo 3. Ajustado por edad, sexo, fruta, ensaladas vegetales, vegetales cocidos, pescados y mariscos por semana, había un fumador en el hogar durante la infancia de los niños y adolescentes y agua de toma pública.

1 Odds Ratio

2 [95% Conf. Interval]

3 Estadísticamente significativo con valor de p< 0.05

Fuente: Registro de datos de pacientes 2008-2013

CUADRO 6. Resultados de los modelos de regresión logística. Factor de riesgo de leucemia en niños y adolescentes con relación al consumo de fruta. Hospital Infantil de Tlaxcala. 2008-2013.

Modelos	Frecuentemente OR	Ocasionalmente (IC 95%)	Valor de p
Modelo 1	1	28.4 ¹ (8.9 a 90.5) ²	0.000 ³
Modelo 2	1	15.6 (3.9 a 61.9)	0.000
Modelo 3	1	7.0 (1.5 a 32.8)	0.013

Modelo 1. Ajustado por edad y sexo

Modelo 2. Ajustado por edad , sexo, ensaladas vegetales, vegetales cocidos, pescados y mariscos por semana

Modelo 3. Ajustado por edad, sexo, ensaladas vegetales, vegetales cocidos, pescados y mariscos por semana, había un fumador en el hogar durante la infancia de los niños y adolescentes y agua de toma pública.

1 Odds Ratio

2 [95% Conf. Interval]

3 Estadísticamente significativo con valor de p< 0.05

Fuente: Registro de datos de pacientes 2008-2013

DISCUSIÓN

En este estudio se corroboró el riesgo de LLA en los niños y adolescentes por consumir agua de la toma pública. Diversos estudios epidemiológicos han sugerido una asociación entre los niveles de contaminantes químicos en el agua para consumo humano, superiores a los admisibles, y la mayor probabilidad de desarrollar algún tipo de cáncer.⁽⁹⁾ Entre dichos contaminantes del agua, se encuentran los nitratos, que representan un factor de riesgo.⁽¹⁰⁾ Los niños representan una subpoblación especialmente vulnerable a las sustancias carcinó-

genas, ya que su riesgo de desarrollar neoplasias malignas por esta causa es 10 veces mayor que el de los adultos y 3 veces mayor que el de los adolescentes.⁽¹¹⁾

Otro riesgo para el desarrollo de LLA fue la exposición de la madre al humo de tabaco durante el embarazo. El humo tabáquico consiste en una mezcla de más de 4000 sustancias químicas, y 55 de ellas están consideradas como cancerígenas.⁽¹²⁾ Estudios previos han asociado el humo del tabaco con un incremento de riesgo en desarrollar LLA en los niños y adolescentes.^(13, 14)

Las frutas contienen polifenoles (derivados de plantas, y se obtienen de frutas, verduras y vinos) y se consumen en forma de flavonoides, por lo que su efecto protector es el atrapamiento de los radicales libres.⁽¹⁵⁾ Las frutas y verduras tienen propiedades benéficas en la prevención de cáncer y otras enfermedades.⁽¹⁶⁾ Estudios epidemiológicos sugieren una asociación positiva entre menor ingesta alimentaria de carotenoides y un mayor riesgo de ciertos tipos de cáncer.⁽¹⁷⁾

En este estudio, se utilizó la regresión logística, el método de análisis adecuado para predecir el comportamiento de una variable de respuesta binaria, y permite el uso de covariables cualitativas y cuantitativas, proporcionando interpretación biológica a sus parámetros (Hosmer & Lemeshow, 1989). Cabe mencionar que los modelos utilizados en este estudio cumplieron satisfactoriamente con las características metodológicas de la prueba de Hosmer-Lemeshow.⁽¹⁸⁾

En el niño y adolescente 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.⁽¹⁹⁾ Para el cáncer en general se considera que evitar la obesidad, consumir frutas y verduras y evitar la ingesta excesiva de carne roja y alimentos ricos en grasa animal, puede reducir sustancialmente el riesgo de esta afección.⁽²⁰⁾ El incremento en el consumo de alimentos con alto contenido de antioxidantes se considera la mejor estrategia natural para disminuir este riesgo.⁽²¹⁾ Esta condición se mostró significativa con 0.0001 en consumo de fruta, ensaladas vegetales, verdura en cocción, pescados y mariscos.

CONCLUSIONES

Existe asociación entre la exposición a riesgos ambientales y alimentarios, con el riesgo de desarrollar LLA, en niños y adolescentes de Tlaxcala. Es necesario continuar estudiando a mayor profundidad el impacto de la contaminación ambiental y el bajo consumo de antioxidantes sobre el desarrollo de la LLA.

Se propone a los legisladores el diseño de leyes para el establecimiento de plantas de tratamiento industrial, capaces de eliminar los residuos generados en los corredores industriales asentados en el estado de Tlaxcala: corredor industrial Ixtacuixtla, Xicoténcatl 1 en Tetla de la Solidaridad, Xicoténcatl 2 en Huamantla, Xicoténcatl 3 en Tlaxco, y Malinche, el cual inicia en vía-corta Chiautempan y termina en San Pablo del Monte.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Consejo de Salubridad General de México. Guía de práctica clínica Diagnóstico temprano y oportuno de leucemia aguda en la infancia y adolescencia en el primer nivel de atención. [Acceso 07-10-13]. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/061_GPC_Leucemiaped/SSA_061_08_GRR.pdf
2. Rodríguez-Tapia L, Morales-Novelo JA. Contaminación e internalización de costos en la industria textil. *Revista Internacional de Ciencias Sociales y Humanidades*. 2011; 21(1):143-69.
3. Oller-Arlandis V, Sanz-Valero J. Cáncer por contaminación química del agua de consumo humano en menores de 19 años: una revisión sistemática. *Rev Panam Salud Pública*. 2012; 32(6):435-43.
4. Ortega-García JA, López-Andreu O, Berbel Tornero A, Marco Macián J. Tabaquismo parental y cáncer pediátrico. *Rev Esp Pediatr* 2004; 60(3):225-236.
5. Kwan M L, Block G, Selvin S, Month S. Child's Diet and Risk of Childhood Leukemia. *Am J Epidemiol* 2004; 160:1098-1107.
6. Consejo de Salubridad General de México. Guía de práctica clínica Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda. [Acceso 07-10-13]. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/142_GPC_LEUCEMIA_LINFOBLASTICA/Imss_ER.pdf
7. Protocolo de la Atención para Leucemia Linfoblástica. Guía Clínica y Esquema de Tratamiento. [Acceso 07-10-13]. Disponible en: <http://www.cancerinfantil.gob.mx/recursos/LEUCEMIA.pdf>
8. Montero R et al. Cytogenetic damage due to environmental pollution. *Mutagenesis* 2010; 21(5):335-42.
9. Argos M, Kalra T, Rathouz PJ, Chen Y, Pierce B, Parvez F. Arsenic exposure from drinking water, and all-cause and chronic-disease mortalities in Bangladesh: a prospective cohort study. *Lancet* 2010; 376(9737):252-8.
10. Spalding RF, Exner ME. Occurrence of nitrate in groundwater a review. *J Environ Qual* 1993; 22(3):392-402.
11. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 199-210.
12. Preston JR. Children as a sensitive subpopulation for the risk assessment process. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 199(2):132-41.
13. Metayer C, Zhang L, Wiemels JL, Bartley K, Schiffman J, Xiaomei M. Tobacco Smoke Exposure and the Risk of Childhood Acute Lymphoblastic and Myeloid Leukemias by Cytogenetic Subtype. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22(9); 1600-11.
14. Elizabeth Milne, Kathryn R. Greenop, Rodney J. Scott, Helen D. Bailey, John Attia, Luciano Dalla-Pozza. Parental Prenatal Smoking and Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Am J Epidemiol*. 2012;175(1):43-53
15. Dell AM, Galli GV, Vrhovsek U, Mattivi F, Bosisio E. In vitro inhibition of human Cgmp-specific phosphodiesterase-5 by polyphenols from red grapes. *J Agric Food Chem* 2005; 53:1960-65.
16. Gerster H. The potential role of lycopene for human health. *J Am Coll Nutr* 1997; 16:109-126.
17. Ribaya-Mercado JD, Blumberg JB. Lutein and zeaxanthin and their potential roles in disease prevention. *J Am Coll Nutr* 2004; 23(6): 567s-587s.
18. Hernández-Ávila M. Epidemiología. Diseño y Análisis de Estudios. Instituto Nacional de Salud Pública. Editorial Panamericana Mex. 2011. 345-47.
19. 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.
20. Willet WC. Nutrition and cancer. *Salud Publica Mex* 1997; 39:298-309.
21. 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.