

**EXPOSICIONES PRECONCEPCIONALES Y PRENATALES
¿ESTÁN ASOCIADAS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA
EN LOS MENORES DE 15 AÑOS?**

MIGUEL ÁNGEL CASTRO JIMÉNEZ

Médico Cirujano. Universidad Industrial de Santander. 1998

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD, ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA
BUCARAMANGA, COLOMBIA
2007**

**EXPOSICIONES PRECONCEPCIONALES Y PRENATALES
¿ESTÁN ASOCIADAS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA
EN LOS MENORES DE 15 AÑOS?**

MIGUEL ÁNGEL CASTRO JIMÉNEZ

Médico Cirujano. Universidad Industrial de Santander. 1998

Dirección electrónica: mcastro2505@yahoo.es

Este documento contiene el texto final del trabajo de grado y completa los requisitos del programa académico para obtener el título de Magíster en Epidemiología.

Tutor del trabajo de grado y
Director del Proyecto ante las entidades cofinanciadoras:

Profesor **LUIS CARLOS OROZCO VARGAS**

Médico Cirujano. Universidad Industrial de Santander. 1977.

Magíster en Epidemiología. Universidad del Valle. 1994.

Dirección electrónica: lcorovar@uis.edu.co

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD. ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA
BUCARAMANGA, COLOMBIA
2006**

DEDICATORIA:

Todo el tiempo que he estado inmerso en este trabajo - *decir 24 horas diarias, una buena parte del tiempo, no es una exageración* - produce una gran cantidad de situaciones, emociones y sentimientos encontrados. Sin embargo, pocas cosas producen más satisfacción que invertir tiempo y vida en desarrollar sus propias ideas. Este trabajo está dedicado a las siguientes personas porque con su contribución permitieron que esta idea pudiera ser desarrollada:

A mi familia:

A mis padres Rita y Miguel Antonio, a mis hermanas Julie Andrea, Laura Liliana y María Isabel, a Piedad: mi amor, compañera y amiga, a mis sobrinos David Andrés, María Paula, Angélica María y Sergio Andrés, a Evelia a quien considero mi segunda madre y... a toda mi innumerable familia presente y ***futura...***

Porque esta es la “***enésima***” ocasión en que me ayudan a hacer posible que una idea difícil de realizar cuando nació se haya convertido en un gran logro para mi vida y porque lo que viví en este tiempo - que no fue fácil- ellos también.... y siempre estuvieron ahí.

A Luis Carlos Orozco, mi maestro:

Fue la primera persona que me brindó su apoyo incondicional desde el mismo instante en que expuse esta idea y me entregó su confianza, apoyo, dedicación y conocimiento. Su tutoría en este trabajo hizo posible que los resultados y conclusiones originados en una idea que aunque en su inicio llegó a ser catalogada como *muy difícil* estén plasmados en este documento.

A las familias que participaron en este estudio:

Esta investigación fue posible sólo gracias a su participación.

AGRADECIMIENTOS ESPECIALES

A mis profesores de maestría, en especial a Myriam Oróstegui, Oscar Fernando Herrán y Germán Gamarra: desde el inicio del programa mostraron su pasión por la enseñanza de la epidemiología y me han ofrecido su conocimiento y apoyo durante todo mi proceso de formación como epidemiólogo.

A Edna Magaly Gamboa, Flor de María Cáceres, Nahyr López y Lina María Vera: en algunas ocasiones fueron un motor auxiliar que me impulsaba cuando lo necesitaba, incluso en la distancia.

A Isis Rey Moreno: su experiencia y desempeño en el área administrativa fue determinante durante todo el proceso y en la buena finalización de esta investigación.

Al Dr. Héctor Jaime Posso: su colaboración me abrió la puerta de la primera institución bogotana que participó en este proyecto.

Al Dr. Carlos Efraín Cortés: su experiencia en el área de medicina laboral fue muy útil para entender una parte clave de esta investigación.

A los Doctores Ernesto Rueda, Amaranto Suárez, Martha Vizcaíno y Leila Martínez: médicos tratantes de los niños con cáncer en las instituciones participantes; fueron aliados incondicionales durante la realización del trabajo.

A William Marzán, Narda Rivas, Sandra Martínez e Ivys Dávila: demostraron ser buenos entendedores de las dificultades que pueden presentarse en un proyecto de esta dimensión. Mientras otras personas abandonaron el barco en la primera, segunda o tercera de muchas dificultades, ellos persistieron y demostraron su tenacidad y entrega con las cosas que emprenden.

A Alba Lucía Cadena: su colaboración oportuna logró consolidar y finalizar el trabajo de campo en la ciudad de Bucaramanga.

AGRADECIMIENTOS A INSTITUCIONES

A las entidades que financiaron esta investigación:

Colciencias (Bogotá, Colombia). Contrato 106-2003. Código: 11020412927.

Carrera Terry Fox Colombia (Bogotá, Colombia). Contrato 04-02 de 2004.

Universidad Industrial de Santander (Bucaramanga, Colombia). Códigos internos UIS: 8632 y 8646.

A las instituciones académicas y clínicas que participaron:

Departamento de Salud Pública -Universidad Industrial de Santander.

Centro de Investigaciones Epidemiológicas – Universidad Industrial de Santander.

Hospital Universitario Ramón González Valencia – Bucaramanga, Colombia.

Instituto Nacional de Cancerología – Bogotá, Colombia.

Hospital Simón Bolívar – Bogotá, Colombia.

Centro Oncológico Javeriano – Bogotá, Colombia.

Hospital Universitario San Ignacio – Bogotá, Colombia.

Unidad Hospitalaria Clínica del Niño – Bogotá, Colombia.

AGRADECIMIENTOS A OTROS COLABORADORES

El autor de esta investigación quiere agradecer a las siguientes personas cuyo apoyo y trabajo fue vital durante la realización de este proyecto:

- Carlos Oróstegui, primer coordinador del trabajo de campo, Bucaramanga.
- Janeth Rocío Díaz y Janeth Rocío Roa, encuestadoras, Bucaramanga.
- Catherine Milena Gómez, primera coordinadora del trabajo de campo, Bogotá.
- Magda Bibiana Robles, segunda coordinadora y encuestadora, Bogotá.
- Dra. Lina María Vanegas y demás encuestadores en Bogotá.
- Dr. Carlos Castro Espinosa, Director del Centro Oncológico Javeriano.
- Dr. Tomás Wilde, Subdirector Científico del Hospital Universitario San Ignacio.
- Dra. Lucila Zambrano Hernández, Jefe Departamento de Estadística del HUSI.
- Dr. Ignacio Sarante Montoya, Jefe Oficina de Investigación del HUSI.
- Constanza Mejía Rodríguez, Asistente Oficina de Investigación HUSI.
- Dr. José Vicente Romero, Jefe Departamento de Estadística del Instituto Nacional de Cancerología.
- Subgerencia científica, Hospital Simón Bolívar.
- Dr. Carlos Aguilar, Jefe de Estadística, Unidad Hospitalaria Clínica del Niño.
- Sr. Freddy Barrera, Estadística, Unidad Hospitalaria Clínica del Niño.
- Emisora de la Policía Nacional (Bogotá)

RESUMEN

TÍTULO: EXPOSICIONES PRECONCEPCIONALES Y PRENATALES ¿ESTÁN ASOCIADAS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN LOS MENORES DE 15 AÑOS?*

AUTOR: Miguel Ángel Castro Jiménez **

PALABRAS CLAVE: leucemia linfocítica aguda, factores de riesgo, estudios de casos y controles, Colombia

DESCRIPCIÓN:

Introducción: Algunas exposiciones afectan las células germinales maternas y paternas aumentando el riesgo de leucemia linfoblástica aguda (LLA) durante la niñez. El objetivo de esta investigación fue determinar los factores asociados con esta enfermedad, enfatizando en la etapa preconcepcional.

Metodología: Estudio de casos y controles emparejados. Hospitales de Bucaramanga y Bogotá (Colombia) participaron. Los casos fueron los menores de 15 años con diagnóstico de LLA. Se utilizaron dos controles: institucional y vecindario. Se emparejó por edad, sexo, institución y lugar de residencia. Las exposiciones paternas y maternas se indagaron con entrevistas independientes. La madre informó las exposiciones del menor. Una matriz de exposición laboral determinó el contacto con hidrocarburos. Se utilizó regresión logística condicional y se evaluó el ajuste de los modelos.

Resultados: En 135 casos participó al menos un progenitor. Este análisis se basa en 85 parejas caso-control vecindario y 88 caso-control institucional. Los factores asociados con LLA fueron: 1.

* Proyecto de Grado

** Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Departamento de Salud Pública. Maestría en Epidemiología. Luis Carlos Orozco Vargas, Director

controles vecinos: a. exposición laboral a hidrocarburos antes de la concepción: *no exposición (ref.)*; sólo padre expuesto (OR=1,66; IC95%:0,64-4,28); sólo madre expuesta (OR=6,33; IC95%:1,41-28,31); ambos expuestos (OR=13,47; IC95%:3,31-54,71); b. tabaquismo activo paterno/materno antes de la concepción (OR=2,63; IC95%:1,24-5,56); c. residencia materna en estrato bajo durante la gestación (OR=3,53; IC95%:1,22-10,21) y d. edad materna al parto (35+: OR=3,72; IC95%:1,13-12,29) y; 2. *controles institucionales:* a. exposición laboral a hidrocarburos antes de la concepción: *no exposición (ref.)*; sólo padre expuesto (OR=2,41; IC95%:0,97-5,96); sólo madre expuesta (OR=6,14; IC95%:1,41-26,65); ambos expuestos (OR=1,89; IC95%:0,71-5,03) y; b. meses de lactancia: *no lacta/18+ (ref.)*; uno-cinco (OR=0,30; IC95%:0,13-0,71); 6-11 (OR=0,16; IC95%:0,05-0,47); 12-17 (OR=0,24; IC95%:0,07-0,79).

Conclusiones: La exposición laboral materna y paterna a hidrocarburos está asociada con un mayor riesgo de LLA en su descendencia. Los controles institucionales no son adecuados para evaluar asociaciones causales.

ABSTRACT

TITLE: PRECONCEPTIONAL AND PRENATAL EXPOSURES: ARE THEY ASSOCIATED WITH PEDIATRIC ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKAEMIA?*

AUTHOR: Miguel Ángel Castro Jiménez**

KEYWORD: acute lymphocytic leukemia, risk factors, case-control studies, Colombia

DESCRIPTION:

Introduction: Some exposures might induce damage in parent's germ cells increasing the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). The objective of this study was to determine the exposures associated with ALL, emphasizing in the preconceptional period.

Methodology: Matched case-control study. Hospitals located in the cities of Bucaramanga and Bogotá (Colombia) were included. Cases were patients under the age of 15 who were newly diagnosed with ALL. Two types of controls were used: hospital y neighborhood. Matching variables were age, sex, hospital and neighborhood. Parental exposures were collected with independent interviews. The mother's questionnaire included information related to exposures of the index child. A job-exposure matrix was used to determine exposure to hydrocarbons. Conditional logistic regression and goodness of fit tests were used.

Results: In 135 cases one or both of the parents participated. This analysis was based in 85 cases-neighborhood controls pairs and 88 cases- hospital controls pairs. The factors associated with ALL were: 1. *neighborhood controls*: a. preconceptional occupational exposure to hydrocarbons: *non-exposure (ref.)*; father exposed (OR=1,66; IC95%:0,64-4,28); mother exposed (OR=6,33; IC95%:1,41-28,31); both exposed (OR=13,47; IC95%:3,31-54,71); b. preconceptional paternal or

* grade project

** Ability of Health. School of Medicine. Department of Public Health. Master in Epidemiology. Luis Carlos Orozco Vargas, Directress

maternal smoking (OR=2,63; IC95%:1,24-5,56); c. maternal low status socioeconomic in index pregnancy (OR=3,53; IC95%:1,22-10,21) and; d. maternal age at index birth (35+: OR=3,72; IC95%:1,13-12,29) y; 2. *hospital controls*: a. preconceptional exposure to hydrocarbons: *non-exposure (ref.)*; father exposed (OR=2,41; IC95%:0,97-5,96); mother exposed (OR=6,14; IC95%:1,41-26,65); both exposed (OR=1,89; IC95%:0,71-5,03) and; b. duration of breastfeeding (month): *no/18+ (ref.)*; 1-5 (OR=0,30; IC95%:0,13-0,71); 6-11 (OR=0,16; IC95%:0,05-0,47); 12-17 (OR=0,24; IC95%:0,07-0,79).

Conclusions: Parental occupational exposure to hydrocarbons was associated with increased risk of ALL in the offspring. Hospital controls mustn't be used for exploring a causal relationship.

CONTENIDO

	pág.
INTRODUCCIÓN	24
1. JUSTIFICACIÓN	26
2. OBJETIVOS	27
2.1 OBJETIVO GENERAL	27
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
3. HIPÓTESIS	29
4. MARCO TEÓRICO	30
4.1 INCIDENCIA Y MORTALIDAD	30
4.2 FACTORES ASOCIADOS CON CAMBIO EN EL RIESGO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN LA NIÑEZ	34
4.2.1 Los hidrocarburos	35
4.2.2 Los síndromes genéticos y las alteraciones cromosómicas	39
4.2.3 Las radiaciones ionizantes	41
4.2.4 Las infecciones	42
4.2.5 El consumo de productos derivados del tabaco, el alcohol y las drogas psicoactivas	43
4.2.6 Características perinatales, condición clínica y antecedente de lactancia materna en el menor.	45
5. METODOLOGÍA	49

5.1 TIPO DE ESTUDIO	49
5.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO	49
5.2.1 Definición de la población de estudio	49
5.2.2 Instituciones tratantes participantes	49
5.3 DEFINICIÓN DE CASOS	50
5.4 DEFINICIÓN DE CONTROLES	50
5.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	51
5.6 DEFINICIÓN DE LAS ETAPAS DE INTERÉS	51
5.7 TAMAÑO DE MUESTRA	53
5.8 PROCEDIMIENTOS PARA LA SELECCIÓN Y LOCALIZACIÓN DE LOS SUJETOS INSTITUCIONALES	54
5.9 PROCEDIMIENTOS PARA LA LOCALIZACIÓN DE LOS SUJETOS VECINOS	55
5.10 FORMATO DE ENCUESTA Y RECOLECCIÓN DE DATOS	56
5.11 DEFINICIÓN DE VARIABLES	57
5.12 CAPACITACIÓN Y ENTRENAMIENTO DE PERSONAL DE CAMPO	61
5.13 LA PRUEBA PILOTO	61
5.14 DIGITACIÓN Y COMPROBACIÓN	61
5.15 CREACIÓN DE UNA MATRIZ DE EXPOSICIÓN LABORAL	62
5.16 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	64
5.16.1 Análisis básico de variables cuantitativas	64
5.16.2 Análisis básico de variables categóricas	65
5.16.3 Proceso de búsqueda del modelo final para establecer factores asociados con leucemia linfoblástica aguda	65
5.16.4 Criterios de selección	66

5.16.5 Evaluación de coeficientes, bondad de ajuste global e individual de los modelos finales	68
5.17 CONSIDERACIONES ÉTICAS	69
6. RESULTADOS	71
6.1 DESCRIPCIÓN DEL PROCESO DE SELECCIÓN DE LOS CASOS Y MOTIVOS DE NO PARTICIPACIÓN DE SUJETOS ELEGIBLES	71
6.2 DISTRIBUCIÓN DE LAS VARIABLES DE EMPAREJAMIENTO	72
6.3 DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS BIVARIADO DE LAS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS	74
6.3.1 Parentesco	74
6.3.2 Edad materna y paterna durante el nacimiento del menor	74
6.3.3 Número de años de estudio aprobados por la madre y el padre hasta el nacimiento del menor	75
6.4 DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS BIVARIADO DE LAS CONDICIONES CLÍNICAS MATERNAS Y SU CONSUMO DE MEDICAMENTOS ANTES DEL NACIMIENTO DEL MENOR	77
6.4.1 En la etapa preconcepcional	77
6.4.2 En la etapa prenatal	77
6.5 DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS BIVARIADO DE LAS CONDICIONES CLÍNICAS PATERNAS Y SU CONSUMO DE MEDICAMENTOS DURANTE LA ETAPA PRECONCEPCIONAL DEL MENOR	80
6.6 DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS BIVARIADO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL MENOR DESDE SU NACIMIENTO HASTA LA EDAD DE INTERÉS	80
6.6.1 En el análisis de casos y controles del vecindario	80
6.6.2 En el análisis de casos y controles institucionales	81
6.7 DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS BIVARIADO DEL CONSUMO MATERNO Y PATERNO DE DERIVADOS DEL TABACO, ALCOHOL Y DROGAS Y EXPOSICIÓN PASIVA A CIGARRILLO POR EL MENOR	84
6.7.1 En el análisis de casos y controles del vecindario	84

6.7.2 En el análisis de casos y controles institucionales	85
6.8 DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS BIVARIADO DE LAS VIVIENDAS EN LAS ETAPAS DE INTERÉS	87
6.9 DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS BIVARIADO DE LAS EXPOSICIONES LABORALES MATERNA Y PATERNA A GRUPOS DE AGENTES SEGÚN ACTIVIDAD ECONÓMICA PRINCIPAL	91
6.10 DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS BIVARIADO DE LAS EXPOSICIONES LABORALES MATERNA Y PATERNA A SUBGRUPOS Y AGENTES ESPECÍFICOS DE HIDROCARBUROS	95
6.10.1 En el análisis de casos y controles del vecindario	95
6.10.2 En el análisis de casos y controles institucionales	99
6.11 PROCESO DE MODELAMIENTO INCLUYENDO EXPOSICIONES DURANTE LAS ETAPAS DE INTERÉS	99
6.12 MODELOS FINALES Y EVALUACIÓN DE LA BONDAD DE AJUSTE	101
6.12.1 En el análisis de casos y controles del vecindario	101
6.12.2 En el análisis de casos y controles institucionales	104
7. DISCUSIÓN	108
8. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	125
BIBLIOGRAFÍA	127
ANEXOS	137

LISTA DE TABLAS

	pág.
Tabla 1. Incidencia y mortalidad de leucemias en los menores de 15 años por sexo y región, razones de tasas y diferencia porcentual de razón de tasas teniendo a Suramérica como referente. (Tasas por 100.000)	32
Tabla 2. Incidencia y mortalidad de leucemias en los menores de 15 años por sexo y país, razones de tasas y diferencia porcentual de razón de tasas teniendo a Colombia como referente. (Tasas por 100.000)	33
Tabla 3. Exposición a hidrocarburos en diferentes etapas del desarrollo y riesgo de leucemia linfoblástica aguda antes de los 15 años. Revisión de estudios.	37
Tabla 4. Módulos y plantillas componentes de la encuesta e información que recolectaban.	57
Tabla 5. Definición, clasificación y valores límites de las variables dependiente, independientes controladas, independiente explicatoria, ocupacionales y sociodemográficas. Colombia 2000-2005.	58
Tabla 6. Definición, clasificación y valores límites de las variables independientes referentes a antecedentes clínicos y hábitos paternos y maternos del menor seleccionado. Colombia 2000-2005.	59
Tabla 7. Definición, clasificación y valores límites de las variables independientes debidas a exposiciones ambientales internas y externas de las viviendas y a características perinatales, de lactancia y clínicas del menor luego de su nacimiento. Colombia 2000-2005.	60
Tabla 8. Flujo de selección, exclusión y participación de los casos del estudio. Participación de al menos uno de los progenitores.	71
Tabla 9. Distribución de las variables de emparejamiento de los menores casos y control para las parejas en las que participaron ambos progenitores	73

Tabla 10. Distribución absoluta y porcentual de las características sociodemográficas maternas y paternas durante diferentes etapas del desarrollo del menor seleccionado según el estado de caso y tipo de control, valores de celdas internas y su asociación con leucemia linfoblástica aguda. Análisis bivariado con regresión logística condicional. Colombia, 2000-2005.	76
Tabla 11. Distribución absoluta y porcentual de las características clínicas maternas y de su consumo de medicamentos durante los 24 meses anteriores a la concepción del menor seleccionado según el estado de caso y tipo de control, valores de celdas internas y su asociación con leucemia linfoblástica aguda. Análisis bivariado con regresión logística condicional. Colombia, 2000-2005.	78
Tabla 12. Distribución absoluta y porcentual de las características clínicas maternas, antecedente de ecografías y de consumo de medicamentos durante la gestación del menor seleccionado según el estado de caso y tipo de control, valores de celdas internas y su asociación con leucemia linfoblástica aguda. Análisis bivariado con regresión logística condicional. Colombia, 2000-2005.	79
Tabla 13. Distribución absoluta y porcentual de las características clínicas paternas, antecedente de radiografías diagnósticas y de su consumo de medicamentos durante los 24 meses anteriores a la concepción del menor seleccionado según el estado de caso y tipo de control, valores de celdas internas y su asociación con leucemia linfoblástica aguda. Análisis bivariado con regresión logística condicional. Colombia, 2000-2005.	82
Tabla 14. Distribución absoluta y porcentual de las características del menor al nacer, tiempo de lactancia, antecedentes de enfermedad y uso de radiografías diagnósticas hasta la edad de interés según el estado de caso y tipo de control, valores de celdas internas y su asociación con leucemia linfoblástica aguda. Análisis bivariado con regresión logística condicional. Colombia, 2000-2005.	83
Tabla 15. Distribución absoluta y porcentual de la exposición materna y paterna a tabaquismo, consumo de alcohol y drogas psicoactivas durante las etapas anteriores al nacimiento del menor seleccionado según su estado de caso y tipo de control, valores de celdas internas y asociación con leucemia linfoblástica aguda. Análisis bivariado con regresión logística condicional. Colombia, 2000-2005.	86
Tabla 16. Distribución absoluta y porcentual de las exposiciones maternas y paternas a factores externos e internos de sus viviendas durante la etapa preconcepcional del menor seleccionado según el estado de caso y tipo de control, valores de celdas internas y su asociación con leucemia linfoblástica aguda. Análisis bivariado con regresión logística condicional. Colombia, 2000-2005.	88
Tabla 17. Distribución absoluta y porcentual de las características sociodemográficas y otros factores de las viviendas maternas durante la	

gestación del menor seleccionado según el estado de caso y tipo de control, valores de celdas internas y asociación con leucemia linfoblástica aguda. Análisis bivariado con regresión logística condicional. Colombia, 2000-2005.	89
Tabla 18. Distribución absoluta y porcentual de las características sociodemográficas y otros factores de las viviendas del menor hasta la edad de interés según el estado de caso y tipo de control, valores de celdas internas y asociación con leucemia linfoblástica aguda. Análisis bivariado con regresión logística condicional. Colombia, 2000-2005.	90
Tabla 19. Distribución absoluta y porcentual de la exposición laboral materna a grupos de agentes durante la etapa preconcepcional del menor seleccionado según el estado de caso y tipo de control, valores de celdas internas y asociación con leucemia linfoblástica aguda. Análisis bivariado con regresión logística condicional. Colombia, 2000-2005.	92
Tabla 20. Distribución absoluta y porcentual de la exposición laboral paterna a grupos de agentes durante la etapa preconcepcional del menor seleccionado según el estado de caso y tipo de control, valores de celdas internas y asociación con leucemia linfoblástica aguda. Análisis bivariado con regresión logística condicional. Colombia, 2000-2005.	93
Tabla 21. Distribución absoluta y porcentual de la exposición laboral materna a grupos de agentes durante la etapa prenatal del menor seleccionado según el estado de caso y tipo de control, valores de celdas internas y asociación con leucemia linfoblástica aguda. Análisis bivariado con regresión logística condicional. Colombia, 2000-2005.	94
Tabla 22. Distribución absoluta y porcentual de la exposición laboral materna a subgrupos y agentes clasificados como hidrocarburos durante la etapa preconcepcional del menor seleccionado según el estado de caso y tipo de control, valores de celdas internas y asociación con leucemia linfoblástica aguda. Análisis bivariado con regresión logística condicional. Colombia, 2000-2005.	96
Tabla 23. Distribución absoluta y porcentual de la exposición laboral paterna a subgrupos y agentes clasificados como hidrocarburos durante la etapa preconcepcional del menor seleccionado según el estado de caso y tipo de control, valores de celdas internas y asociación con leucemia linfoblástica aguda. Análisis bivariado con regresión logística condicional. Colombia, 2000-2005.	97
Tabla 24. Distribución absoluta y porcentual de la exposición laboral materna a subgrupos y agentes clasificados como hidrocarburos durante la etapa prenatal del menor seleccionado según el estado de caso y tipo de control, valores de celdas internas y asociación con leucemia linfoblástica aguda. Análisis bivariado con regresión logística condicional. Colombia, 2000-2005.	98

Tabla 25. Cambio porcentual en la asociación entre la leucemia linfoblástica aguda en menores de 15 años y la exposición preconcepcional a hidrocarburos. Proceso de selección de la primera variable de confusión potencial que ingresa al modelamiento. Hallazgos con algunas variables que cumplieron criterios iniciales en ambas comparaciones caso-control. Análisis multivariado usando regresión logística condicional. Colombia, 2000-2005.	100
Tabla 26. Factores que alteran el riesgo de leucemia linfoblástica aguda antes de los 15 años de vida en forma independiente. Análisis multivariado usando regresión logística condicional. Comparación de casos y controles del vecindario. Colombia, 2000-2005.	102
Tabla 27. Coeficientes de las variables del modelo final y su cambio porcentual por exclusión de parejas con valores extremos. Regresión logística condicional multivariada. Casos y controles del vecindario. Colombia, 2000-2005.	104
Tabla 28. Factores que alteran la probabilidad de enfermar de leucemia linfoblástica aguda antes de los 15 años de vida. Análisis multivariado usando regresión logística condicional. Comparación de casos y controles institucionales. Colombia, 2000-2005.	105
Tabla 29. Coeficientes de las variables del modelo final y su cambio porcentual por exclusión de parejas con valores extremos. Regresión logística condicional multivariada. Casos y controles institucionales. Colombia, 2000-2005.	107

LISTA DE FIGURAS

	pág.
Figura 1. Fechas y etapas de interés en esta investigación.	53
Figura 2. Gráfico de ΔD (deviance) versus π . Comparación de casos y sus controles del vecindario	103
Figura 3. Gráfico de $\Delta\chi^2$ versus π . Comparación de casos y sus controles del vecindario	103
Figura 4. Gráfico de $\Delta\beta$ versus π . Comparación de casos y sus controles del vecindario	103
Figura 5. Gráfico de $\Delta\chi^2$ versus π con el tamaño del símbolo proporcional a $\Delta\beta$. Comparación de casos y sus controles del vecindario	103
Figura 6. Gráfico de ΔD (deviance) versus π . Comparación de casos y sus controles institucionales.	106
Figura 7. Gráfico de $\Delta\chi^2$ versus π . Comparación de casos y sus controles institucionales.	106
Figura 8. Gráfico de $\Delta\beta$ versus π . Comparación de casos y sus controles institucionales.	106
Figura 9. Gráfico de $\Delta\chi^2$ versus π con el tamaño del símbolo proporcional a $\Delta\beta$. Comparación de casos y sus controles institucionales.	106

LISTA DE ANEXOS

	pág.
Anexo A. Formato de localización de casos y controles institucionales	137
Anexo B. Formato de consentimiento informado	138
Anexo C. Valores de celdas internas para calcular la prueba de Stuart-Maxwell	139

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad maligna caracterizada por la proliferación clonal anormal de las células progenitoras linfoides, las cuales son bloqueadas en alguna etapa de su diferenciación y reemplazan al tejido medular normal y a otros precursores, lo que finalmente lleva a falla en la función medular, infiltración de sangre periférica, sistema nervioso central, hígado u otros órganos.^{1,2}

Según *Ferlay*³, las leucemias son las enfermedades malignas más frecuentes durante la niñez en la mayoría de países occidentales. En Colombia, las tasas de incidencia de leucemia son de 5,6 por 100.000 niñas y de 6,0 por 100.000 niños. En Estados Unidos, la incidencia de la LLA aumentó 0,9% por año hasta 1995, pero este cambio no se observó en algunos países europeos.^{4,5}

¹ LIESNER RJ, GOLDSTONE AH. The acute leukaemias. *BMJ* 1997; 314: 733-736

² PUI C-H. Childhood leukemias. *N Engl J Med* 1995; 332: 1618-1630.

³ FERLAY J, BRAY F, PISANI P, PARKIN DM. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC Cancer Base No. 5, version 2.0. IARC Press, Lyon, 2004.

⁴ SMITH MA, RIES LA, GURNEY JG, ROSS JA. Leukemia. In: Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR (eds). Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda, MD: National Cancer Institute, SEER Program, 1999. NIH Pub.No. 99-4649, pp 17-34. Available in: <http://www-seer.ims.nci.nih.gov>. Last accessed April 20, 2006.

⁵ McNALLY RJQ, ROMAN E, CARTWRIGHT RA. Leukemias and lymphomas: time trends in the UK, 1984 -93. *Cancer Causes Control* 1999; 10: 35-42.

De manera similar a lo que ocurre en adultos, la LLA que se diagnostica durante la niñez es de origen desconocido,⁶⁻⁷ exceptuando algunos casos que se asocian con alteraciones genéticas⁸ o factores ambientales.⁹ Debido a que algunas leucemias se desarrollan a muy temprana edad, se ha postulado la hipótesis de su origen *in útero*, la cual considera que el riesgo de padecer esta enfermedad aumenta con la exposición materna o paterna a algunos factores que tienen la capacidad de producir mutaciones en el feto durante la gestación, e incluso, en las células germinales antes de la concepción.¹⁰ Sin embargo, los resultados de los estudios dirigidos a evaluar esta hipótesis han sido inconsistentes.

El objetivo de esta investigación fue determinar los factores que alteran el riesgo de de enfermar de LLA antes de los 15 años de vida, enfatizando en las exposiciones laborales paternas y maternas ocurridas antes de la concepción de sus hijos. Este es el primer estudio colombiano y, hasta el conocimiento de los autores, el primero hispanoamericano que se dirige a determinar las causas de la LLA en los menores de 15 años con un análisis simultáneo de las tres etapas en el desarrollo del individuo afectado: antes de ser concebido, durante su gestación y su vida postnatal.

⁶ GREAVES MF. Aetiology of acute leukaemia. *Lancet* 1997; 349: 344-349.

⁷ RUBNITZ JE, PUI C-H. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *The Oncologist* 1997; 2:374-380.

⁸ SHANNON K. Genetic Predisposition and Childhood Cancer. *Environ Health Perspect* 1998; 106: 801-806.

⁹ GREENBERG RS, SHUSTER JL. Epidemiology of Cancer in Children. *Epidemiol Rev* 1985; 7: 22-48.

¹⁰ MACMAHON B, LEVY MA. Prenatal Origin of Childhood Leukemia. *N Engl J Med* 1964; 270: 1082-1085.

1. JUSTIFICACIÓN

En Colombia, La LLA es la enfermedad maligna más frecuente antes de los 15 años y, a pesar de ser uno de los países con mayor incidencia y mortalidad, no cuenta con estudios previos acerca de sus factores asociados.

A pesar del avance logrado en los esquemas terapéuticos durante las dos últimas décadas, la LLA sigue siendo una enfermedad que amenaza la vida de los menores enfermos y tiene consecuencias negativas en la calidad de vida familiar.

Las diferencias transversales en la incidencia de la LLA entre poblaciones y sus variaciones temporales dentro la misma población pueden ser consecuencia de diferencias geográficas o temporales en sus determinantes.

Los resultados de esta investigación podrían ser un soporte para la construcción o el fortalecimiento de algunos programas de salud pública que busquen, como alcance adicional, la disminución del riesgo de LLA en las generaciones futuras.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar los factores que alteran el riesgo de enfermar de leucemia linfoblástica aguda antes de los 15 años de vida, enfatizando en las exposiciones maternas y paternas ocurridas antes de la concepción de sus hijos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1 Determinar la asociación entre LLA y la exposición preconcepcional a los hidrocarburos secundaria a las ocupaciones maternas y paternas.

2.2.2 Determinar la asociación entre LLA y los antecedentes clínicos paternos y maternos anteriores al nacimiento del menor.

2.2.3 Determinar la asociación entre LLA y el consumo materno y paterno de productos derivados del tabaco, bebidas alcohólicas y sustancias psicoactivas.

2.2.4 Identificar los factores sociodemográficos paternos y maternos que están asociados con una alteración del riesgo de LLA en su descendencia.

2.2.5 Determinar la asociación entre LLA y las características antropométricas al nacer, el antecedente de lactancia, los antecedentes clínicos del menor y sus exposiciones ambientales originadas en las viviendas en donde residió.

2.2.6 Determinar si los factores que alteran el riesgo de LLA son similares al comparar a los casos con dos grupos diferentes de controles.

3. HIPÓTESIS

La exposición preconcepcional a hidrocarburos carcinogénicos y probablemente carcinogénicos a humanos (1 y 2a), debida a las ocupaciones maternas y paternas, aumenta el riesgo de LLA durante la niñez.

4. MARCO TEÓRICO

4.1 INCIDENCIA Y MORTALIDAD

Las leucemias son las enfermedades malignas que se diagnostican con mayor frecuencia antes de los 15 años de vida en los países occidentales. Los datos de *Ferlay*¹¹ indican que Colombia es el país con la mayor tasa de incidencia en niñas y con una de las más altas en niños. Aunque en este país no existen datos poblacionales de incidencia y mortalidad por subgrupo de leucemia, los registros del Instituto Nacional de Cancerología mostraron que la LLA fue el diagnóstico institucional (84,5% de leucemias y 27,7% del total de enfermedades malignas)¹² y la causa de muerte (58,8% de leucemias y 27,0% del total de causas básicas de defunción)¹³ más frecuente en los menores atendidos durante el 2002.

En la tabla 1 se describen los datos de incidencia y mortalidad de las leucemias en menores de 15 años por sexo y región, sus razones de tasas y las diferencias porcentuales de razón de tasas usando las cifras suramericanas como datos de referencia. La tabla 2 muestra datos similares pero según el país y usando a las tasas colombianas como la base de comparación.

¹¹ FERLAY J, BRAY F, PISANI P, PARKIN DM, Op. cit.

¹² PARDO C, MURILLO R, PIÑEROS M, CASTRO MA. Casos nuevos de cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia, 2002. *Revista Colombiana de Cancerología* 2003; 7(3): 4-19.

¹³ CASTRO MA, PIÑEROS M, MARTÍNEZ T. Mortalidad en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia, 2002. *Revista Colombiana de Cancerología* 2003; 7(3): 20-31.

Aunque los estudios de cambio en incidencia de la leucemia pediátrica realizados en algunos países han mostrado una tendencia al aumento de la enfermedad,^{14,15,16} en los de otros países como en los Nórdicos¹⁷ e Inglaterra¹⁸, en donde existen registros con mayor experiencia, no se han observado cambios importantes.

¹⁴ DOCKERTY JD, COX B, COCKBURN MG. Childhood leukemias in New Zealand: time trends and ethnic differences. *Br J Cancer* 1996; 73: 1141-1147.

¹⁵ SMITH MA, RIES LA, GURNEY JG, ROSS JA, Op. cit.

¹⁶ MAGNANI C, DALMASSO P, PASTORE G, TERRACINI B, MARTUZZI M, MOSSO ML, *et al.* Increasing Incidence of Childhood Leukemia in Northwest Italy, 1975-98. *Int J Cancer* 2003; 105:552-557.

¹⁷ HJALGRIM LL, ROSTGAARD K, SCHMIEGELOW K, SÖDERHÄLL S, KOLMANNSKOG S, VETTENRANTA K, *et al.* Age- and Sex-Specific Incidence of Childhood Leukemia by Immunophenotype in the Nordic Countries. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1539-1544.

¹⁸ McNALLY RJQ, ROMAN E, CARTWRIGHT RA, Op. cit.

Tabla 1. Incidencia y mortalidad de leucemias en los menores de 15 años por sexo y región, razones de tasas y diferencia porcentual de razón de tasas teniendo a Suramérica como referente¹. (Tasas por 100.000)

Región	Masculino						Femenino					
	Incidencia			Mortalidad			Incidencia			Mortalidad		
	TIE	RTI	DPRI	TME	RTM	DPRM	TIE	RTI	DPRI	TME	RTM	DPRM
<i>África Occidental</i>	0,4	0,08	91,3 ⁻	0,3	0,11	88,8 ⁻	0,3	0,07	92,3 ⁻	0,2	0,09	90,4 ⁻
<i>Asia Oriental</i>	4,7	1,02	2,1	3,0	1,11	11,1	3,0	0,76	23,1 ⁻	2,2	1,04	4,7
<i>Caribe</i>	3,7	0,80	19,5 ⁻	2,4	0,88	11,1 ⁻	3,5	0,89	10,2 ⁻	1,9	0,90	9,5 ⁻
<i>Suramérica</i>	4,6	1,00	0,0	2,7	1,00	0,0	3,9	1,00	0,0	2,1	1,00	0,0
<i>Norteamérica</i>	4,7	1,02	2,1	0,9	0,33	66,6 ⁻	3,9	1,00	0,0	0,7	0,33	66,6 ⁻
<i>Europa Occidental</i>	4,4	0,95	4,3 ⁻	1,0	0,37	62,9 ⁻	3,9	1,00	0,0	0,6	0,28	71,4 ⁻
<i>Australia/N Z</i>	5,2	1,13	13,0	1,2	0,44	55,5 ⁻	4,3	1,10	10,2	1,0	0,47	52,3 ⁻
<i>Centroamérica</i>	6,1	1,32	32,6	3,2	1,18	18,5	5,1	1,30	30,7	2,8	1,33	33,3

1. Fuente de datos de incidencia y mortalidad específicas: Globocan 2002 (referencia 3)

Abreviaturas: TIE: tasa de incidencia específica, RTI: razón de tasas de incidencia, DPRI: diferencia porcentual de razones de tasa de incidencia, TME: tasa de mortalidad específica, RTM: razón de tasas de mortalidad, DPRM: diferencia porcentual de razones de tasa de mortalidad, NZ: Nueva Zelanda. Los valores de RTI, DPRI, RTM y DPRM fueron calculadas usando los datos suramericanos como referencia. Las diferencias porcentuales indican en cuál porcentaje es mayor o menor (signo negativo) la tasa de la región de estudio con respecto a la de Suramérica (1,0). Por ejemplo, la tasa de incidencia en niños es 91,3 % menor en África occidental que en Suramérica (con estos datos también puede decirse que la tasa de Suramérica es 11,5 veces la de África occidental: 4,6/0,4).

Tabla 2. Incidencia y mortalidad de leucemias en los menores de 15 años por sexo y país, razones de tasas y diferencia porcentual de razón de tasas teniendo a Colombia como referente¹. (Tasas por 100.000)

País	Masculino						Femenino					
	Incidencia			Mortalidad			Incidencia			Mortalidad		
	TIE	RTI	DPRI	TME	RTM	DPRM	TIE	RTI	DPRI	TME	RTM	DPRM
Burkina Faso	0,6	0,10	90,0 ⁻	0,5	0,11	88,8 ⁻	1,0	0,17	82,1 ⁻	0,8	0,19	80,9 ⁻
Japón	4,0	0,66	33,3 ⁻	1,2	0,26	73,3 ⁻	3,1	0,55	44,6 ⁻	0,8	0,19	80,9 ⁻
Cuba	3,5	0,58	41,6 ⁻	2,6	0,57	42,2 ⁻	3,4	0,60	39,2 ⁻	1,5	0,35	64,2 ⁻
Haití	3,8	0,63	36,6 ⁻	2,9	0,64	35,5 ⁻	3,6	1,64	35,7 ⁻	2,7	0,64	35,7 ⁻
Colombia	6,0	1,00	0,0	4,5	1,00	0,0	5,6	1,00	0,0	4,2	1,00	0,0
Ecuador	6,1	1,01	1,6	3,2	0,71	28,8 ⁻	5,0	0,89	10,7 ⁻	2,8	0,66	33,3 ⁻
Estados Unidos	4,7	0,78	21,6 ⁻	0,9	0,20	80,0 ⁻	3,9	0,69	30,3 ⁻	0,7	0,16	83,3 ⁻
Francia	3,8	0,63	36,6 ⁻	0,9	0,20	80,0 ⁻	3,9	0,69	30,3 ⁻	0,8	0,19	80,9 ⁻
Australia	4,9	0,81	18,3 ⁻	1,2	0,26	73,3 ⁻	4,5	0,80	19,6 ⁻	1,0	0,23	76,1 ⁻
Costa Rica	4,8	0,80	20,0 ⁻	2,6	0,57	42,2 ⁻	5,3	0,94	5,3 ⁻	2,0	0,47	52,3 ⁻

1. Fuente de datos de incidencia y mortalidad específicas: Globocan 2002 (referencia 3)

Abreviaturas: TIE: tasa de incidencia específica, RTI: razón de tasas de incidencia, DPRTI: diferencia porcentual de razones de tasa de incidencia, TME: tasa de mortalidad específica, RTM: razón de tasas de mortalidad, DPRTM: diferencia porcentual de razones de tasa de mortalidad. Los valores de RTI, DPRI, RTM y DPRM fueron calculadas usando los datos colombianos como referencia. Las diferencias porcentuales indican en cuál porcentaje es mayor o menor (signo negativo) la tasa del país en estudio con respecto a la de Colombia (1,0). Por ejemplo, la tasa de incidencia en niños es 90 % menor en Burkina Faso que en Colombia (con estos datos también puede decirse que la tasa de Colombia es 10 veces la de Burkina Faso: 6,0/0,6).

4.2. FACTORES ASOCIADOS CON CAMBIO EN EL RIESGO DE LLA EN LA NIÑEZ

Las causas de las leucemias no son claras, excepto por algunos casos, principalmente de las no linfoides, que se atribuyen a síndromes genéticos¹⁹, a la exposición crónica al benceno²⁰ y a la radiación²¹. Adicionalmente, se postularon tres posibles explicaciones al aumento en la incidencia ocurrida en algunos países: *a.* es un hallazgo artificial debido a mejores herramientas diagnósticas y procedimientos de registro; *b.* es un cambio real secundario a una gama más amplia de exposiciones ambientales como productos químicos y campos electromagnéticos de muy baja frecuencia y; *c.* es real pero secundario a variaciones en factores endógenos como el mayor peso al nacer y el desarrollo más tardío de la inmunidad adquirida.²²

Los descendientes de las personas expuestas a algunos factores que alteran sus células germinales, o que afectan al feto en crecimiento, tienen un mayor riesgo de desarrollar leucemia y otros cánceres durante su niñez. Algunas de las hipótesis causales evaluadas en LLA pediátrica, aunque pueden ser

¹⁹ GREAVES MF. Aetiology of acute leukaemia, Op. cit.

²⁰ ZHANG L, EASTMOND DA, SMITH MT. The Nature of Chromosomal Aberrations Detected in Human Exposed to Benzene. *Critical Reviews in Toxicology* 2002; 32(1): 1-42

²¹ SCHULL WJ. The somatic effects of exposure to atomic radiation: The Japanese experience, 1947-1997. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95: 5437-5441.

²² PETRIDOU E, TRICHOPOULOS D. Leukemias. In: Adami H-O., Hunter D., Trichopoulos D., eds. *Textbook of Cancer Epidemiology*. Oxford: Oxford University Press; 2002: 556-558.

inconsistentes e inespecíficas, esto es, generan resultados contradictorios y pueden ser compartidas con otras enfermedades malignas, son:

4.2.1 Los hidrocarburos Una evidencia reciente de las alteraciones que se producen con la exposición a hidrocarburos durante la gestación provino de un estudio que evaluó a los hijos neonatos de mujeres no fumadoras y que eran residentes en zonas pobres de Nueva York; en este trabajo se encontró una correlación positiva significativa entre la exposición **prenatal** a los niveles ambientales de los hidrocarburos aromáticos policíclicos (*HAP*) y la frecuencia de aberraciones cromosómicas estables* ($r_{\text{spearman}}=0,35$; $p<0.01$), aunque no con inestables.²³

La primera asociación entre cáncer pediátrico y exposición laboral paterna a los hidrocarburos fue informada en 1974.²⁴ Otros estudios han explorado esta asociación y han llegado a conclusiones contradictorias. Sin embargo, a pesar de que la mayoría usa el diseño de casos y controles, es claro que existen diferencias en la metodología, en la información recolectada y en la manera de analizar sus datos. Los aspectos metodológicos, resultados, fortalezas y limitaciones de estas investigaciones son detallados en la tabla 3.

* Las aberraciones cromosómicas estables estudiadas fueron translocaciones, rupturas, deleciones e inserciones. Las inestables fueron los fragmentos.

²³ BOCSKAY KA, TANG D, ORJUELA MA, LIU X, WARBURTON DP, PERERA FP. Chromosomal Aberration in Cord Blood Are Associated with Prenatal Exposure to Carcinogenic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(2): 506-511.

²⁴ FABIA J, THUY TD. Occupation of father at time of birth of children dying of malignant diseases. *Br J Prev Soc Med* 1974; 28(2): 98-100.

En el estudio de *Steffen*²⁵, que utilizó un diseño de casos y controles basado en instituciones, se evaluó la asociación entre la exposición ambiental a fuentes potenciales de benceno y el riesgo de leucemia durante la niñez. El autor utilizó como controles institucionales a pacientes con enfermedades diferentes al cáncer y encontró un mayor riesgo de la enfermedad al residir cerca de estaciones de gasolina y talleres en los primeros años de vida (odds ratio (OR)= 4,0; intervalo de confianza al 95% (IC95%): 1,5-10,3); aunque no observó tal asociación durante la etapa prenatal (OR= 2,2; IC95%: 0,9-5,7).

Otros estudios también han encontrado alguna asociación entre la presencia de contaminantes ambientales, incluyendo a los hidrocarburos, tanto en la etapa prenatal²⁶ como postnatal²⁷ y un mayor riesgo de cáncer durante la niñez.

²⁵ STEFFEN C, AUCLERC MF, AUVRIGNON A, BARUCHEL A, KEBAILI K, LAMBILLIOTE A, *et al.* Acute childhood leukaemia and environmental exposure to potential sources of benzene and other hydrocarbons; a case-control study. *Occup Environ Med* 2004; 61: 773-778.

²⁶ REYNOLDS P, VON BEHREN J, GUNIER RB, GOLDBERG DE, HERTZ A, SMITH DF. Childhood Cancer Incidence Rates and Hazardous Pollutants in California: An exploratory Analysis. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 663-668.

²⁷ KNOX EG. Childhood cancers and atmospheric carcinogens. *J Epidemiol Community Health* 2005; 59:101-105.

Tabla 3. Exposición a hidrocarburos (HCO) en diferentes etapas del desarrollo y riesgo de leucemia linfoblástica aguda (LLA) antes de los 15 años. Revisión de estudios.

Autor (referencia)	Objetivo	Metodología	Resultados	Fortalezas/Limitaciones
Shu XO ²⁸	Evaluar la asociación entre exposición ocupacional a HCO y LLA en menores de 15 años	CCE, 1842 casos, 1986 controles, 1989-1993, controles al azar por marcado digital aleatorio según edad, raza y área teléfono; entrevista telefónica; 0-14 años.	<i>Exposición materna:</i> Solventes: 1,8 (1,3-2,5) ^a Pintura: 1,6 (1,2-2,2) ^a 1,7 (1,2-2,3) ^b Plásticos: 2,2 (1,0-4,7) ^c <i>Exposición paterna:</i> Plásticos: 1,4 (1,0-1,9) ^a	F: número de participantes F: evalúa todas las etapas L: madre responde del padre sin posible análisis de concordancia.
Freedman M ²⁹	Evaluar la asociación entre solventes orgánicos y LLA	CCE, 640 casos y controles, 1989-1993, 0-14 años, entrevista personal, controles al azar por marcado telefónico, parejas por edad, raza y ocho dígitos telefónicos.	<i>actividades caseras de:</i> Modelos a escala: 1,9 (0,7-5,8) ^c Trabajo en arte (solventes): 4,1 (1,1-5,1) ^c Madres residentes en vivienda pintada extensamente 1,7 (1,1-2,7) ^a	F: número de participantes L: datos de pocas variables L: sólo datos del vecindario.
Feingold L ³⁰	Evaluar la asociación entre ocupación paterna, materna y riesgo de cáncer y LLA.	CCE, 252 casos, 222 controles, 1976-1983, controles al azar por marcado telefónico, parejas por sexo, edad y área telefónica, usa matriz de exposición laboral MEL, entrevista en la casa.	En hidrocarburos y demás grupos de agentes, los IC95% cruzaron el nulo.	F: evalúan exposición con MEL L: usan regresión logística no condicional en CCE. L: entrevistadores no enmascarados, madre responde del padre sin concordancia previa.

CCE: casos y controles emparejados, a. exposición preconcepcional; b. exposición durante el embarazo; c. exposición postnatal; MEL: matriz de exposición laboral

²⁸ SHU XO, STEWART P, WEN W, HAN D, POTTER JD, BUCKLEY JD, *et al.* Parental Occupational Exposure to Hydrocarbons and Risk of Acute Lymphocytic Leukemia in Offspring. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 783-791.

²⁹ FREEDMAN M, STEWART P, KLEINERMAN RA. Household solvent exposures and childhood acute lymphoblastic leukemia. *Am J Public Health* 2001;91:564-7

³⁰ FEINGOLD L, SAVITZ DA, JOHN EM. Use of a job-exposure matrix to evaluate parental occupation and childhood cancer. *Cancer Causes Control* 1992; 3:161-9.

Tabla 3 (continuación). Exposición a hidrocarburos en diferentes etapas del desarrollo y riesgo de leucemia linfoblástica aguda antes de los 15 años. Revisión de estudios.

Autor (referencia)	Objetivo	Metodología	Resultados	Fortalezas/limitaciones
Infante-Rivard C ³¹	Evaluar asociación entre uso ocupacional de solventes por la madre y el riesgo de LLA en la niñez	CCE, 790 casos, 790 controles 1980-2000, 0-14; Québec, Canadá controles de archivos de estipendio familiar (1980-93) y registros de salud provincial (1994-2000)	<i>Exposición materna:</i> tricloroetano: 7,5 (0,9-61,9) ^a tolueno: 1,8 (1,0-3,4) ^a líquido mineral: 1,8 (1,0-3,1) ^a	F: número de participantes y análisis de exposición laboral L: No evalúa etapa postnatal. L: sólo evalúa exposición materna
McKinney PA ³²	Evaluar asociación entre ocupación paterna y materna y cáncer en hijos <i>cerca de la concepción</i> .	CCE, 3838 cáncer y 7629 controles, 1991-1996, 0-14 años, entrevista personal, controles al azar según autoridad de salud, parejas por sexo, edad, área geográfica. Reino Unido (1461 casos LLA)	<i>Exposición materna:</i> Dérmica a HCO: 2,1(1,1-4,0) Solventes: 1,0(0,6-1,5) <i>Exposición paterna:</i> Conductor: 1,2 (1,0-1,5) Humo tubos de escape: 1,2 (1,0-1,5) Solventes: 1,0(0,7-1,3)	F: número de participantes F: análisis de exposición laboral L: sólo datos del vecindario. L: 27% imputaciones de casos y 26% controles por dato incompleto y menos del 1% por dato perdido, evitan menor poder usando regresión no condicional.
Schüz J ³³	Evaluar asociación entre hidrocarburos y leucemia	CCE, análisis conjunto de tres estudios alemanes, 1138 casos LLA y 2962 controles. Diferentes periodos según estudio entre 1988-1997. 0-14 años.	<i>Exposición materna:</i> pintura-barniz: 1,6(1,1-2,4) ^a 2,0 (1,2-2,3) ^b <i>Exposición paterna:</i> polvo industrial: 1,3 ^a y 1,2 (1,0-1,6) ^b	F: poblacional e incluye casi toda la nación L: algunas asociaciones pueden ser por azar

CCE: Estudio de casos y controles emparejados, a. exposición preconcepcional; b. exposición durante el embarazo.

³¹ INFANTE-RIVARD C, SIEMIATYCKI J, LAKHANI R, NADON L. Maternal Exposure to Occupational Solvents and Childhood Leukemia. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 787-792.

³² MCKINNEY PA, FEAR NT, STOCKTON D, ON BEHALF OF THE UK CHILDHOOD CANCER STUDY INVESTIGATORS. Parental occupation at periconception: findings from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *Occup Environ Med* 2003; 60: 901 - 909.

³³ SCHÜZ J, KALETSCH U, MEINERT R, KAATSCH P, MICHAELIS J. Risk of Childhood Leukemia and Parental Self-reported Occupational Exposure to Chemicals, Dusts, and Fumes: Results from Pooled Analyses of German population-based Case-Control Studies. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev* 2000; 9: 835-838.

4.2.2 Los síndromes genéticos y las alteraciones cromosómicas Las enfermedades genéticas asociadas con inestabilidad cromosómica (síndrome de Bloom, anemia de Fanconi y ataxia-telangiectasia) producen un mayor riesgo de leucemia.³⁴ El exceso de leucemia en individuos con síndrome de Down se atribuye al cromosoma 21 adicional.³⁵ *Cnattingius*³⁶ informó un mayor riesgo de LLA en menores con este síndrome (OR= 23,4; IC95%: 4,9-113,3) después de ajustar por asfixia posparto, peso al nacer y uso de oxígeno suplementario. *Hasle*³⁷ también encontró un mayor riesgo de LLA en estos pacientes al comparar con la población general (razón de incidencia estandarizada (RIE)= 24,3; IC95%: 14,9-37,6); siendo mayor su riesgo antes de los cinco años (RIE= 40,7*; IC95%: 22,7-67,0) que entre los 5 y 29 años (RIE= 12,4; IC95%: 3,99-28,9).

En cuanto a alteraciones cromosómicas, la translocación *t(12;21)* se presenta en el 25% de los menores con LLA común, se origina *in útero* y es el resultado de una fusión del gen TEL (del cromosoma 12) con el AML1 (del cromosoma 21) pero es asociada con pronóstico favorable.³⁸ Otra alteración, la translocación del gen MLL

* Se describe la RIE informada por los autores aunque el resultado de la razón es 44,1; no se menciona en la tabla ni en el texto acerca del ajuste por alguna variable que pudiese modificar este valor.

³⁴ RUBNITZ JE, CRIST WM. Molecular genetics of childhood cancer: Implications for Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Pediatrics* 1997; 100: 101-108.

³⁵ PETRIDOU E, TRICHOPOULOS D. Leukemias, Op. cit.

³⁶ CNATTINGIUS S, ZACK MM, EKBOM A, GUNNARSKOG J, KREUGER A, LINET M, *et al.* Prenatal and Neonatal Risk Factors for Childhood Lymphatic Leukemia. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 908-914.

³⁷ HASLE H, CLEMMENSEN IH, MIKKELSEN M. Risk of leukaemia and solid tumors in individuals with Down's syndrome. *Lancet* 2000; 355: 165-169.

³⁸ GREAVES MF. Childhood Leukemia. *BMJ* 2002; 324:283-287.

(del inglés, *mixed lineage leukemia*) se presenta en más del 70% de las leucemias que ocurren en menores de un año.³⁹ La observación de rearrreglos MLL idénticos en gemelos monocigóticos con leucemia insinuó: *a.* que estas translocaciones son eventos adquiridos *in útero* (ni constitucionales, ni hereditarios) y *b.* que hay presencia de metástasis por vía transplacentaria de células afectadas con la translocación. Los estudios con murinos con leucemias asociadas a MLL muestran un periodo de latencia variable lo que sugiere que se necesitan cambios genéticos adicionales para desarrollar la enfermedad.⁴⁰ No obstante, la concordancia de leucemia cercana al 100% entre gemelos menores de un año también indica que estas translocaciones pueden ser suficientes para el desarrollo de la LLA.⁴¹ Debido a que las translocaciones MLL se observan en aquellos pacientes que desarrollan leucemia secundaria a tratamientos con la quimioterapia inhibidora de la topoisomerasa II, se postuló que la leucemia infantil con translocación MLL podría ser secundaria a la exposición prenatal a compuestos con este efecto (por ejemplo, metabolitos del benceno, flavonoides, senna, quinolonas, algunos pesticidas, entre otros); esta hipótesis fue estudiada por *Alexander* pero las bajas prevalencias de exposición materna a estos compuestos no permitieron confirmarla.⁴²

³⁹ GILL SUPER HJ, ROTHBERG PG, KOBAYASHI H, FREEMAN AI, DÍAZ MO, ROWLEY JD. Clonal, Nonconstitutional Rearrangements of the MLL Gene in Infant Twins with Acute Lymphoblastic Leukemia: In Utero Chromosome Rearrangement of 11q23. *Blood* 1994; 83:641-644.

⁴⁰ FELIX CA. Recent advances in Genetics and Therapy of Infant Leukemias. In: Gilliland G, Jordan CT, Félix CA: The Molecular Basis of Leukemia. *Hematology* 2004 (Education Program of the American Society of Hematology): 89-97.

⁴¹ GREAVES MF, MAIA AT, WIEMELS JL, FORD AM. Leukemia in Twins: Lessons in Natural History. *Blood* 2003; 102: 2321-2333.

⁴² ALEXANDER FE, PATHEAL SL, BIONDI A, BRANDALISE S, CABRERA ME, CHAN LC, *et al.* Transplacental chemical exposure and risk of infant leukemia with MLL gene fusion. *Cancer Res* 2001; 61: 2542-2546.

4.2.3 Las radiaciones ionizantes En 1990, *Gardner*⁴³ informó un mayor riesgo de leucemia y linfoma en los menores cuyos padres: *a.* habían trabajado en la planta nuclear *Sellafield* durante la concepción (OR= 2,79; IC95%= 1,04-7,52); *b.* habían acumulado una dosis total de 100 o más *miliSievers (mSv)* antes de la concepción (OR= 6,24; IC95%= 1,51-25,76) y *c.* habían tenido una dosis de 10 o más *mSv* durante los seis meses anteriores a la concepción (OR= 7,17; IC95%= 1,69-30,44). Este trabajo dio origen a la *hipótesis de Gardner* que asocia a la irradiación de las células germinales paternas con un mayor riesgo de leucemia y linfoma en la descendencia. Sin embargo, otros autores ^{44,45,46,47} no han podido confirmar estos hallazgos y han sugerido a otros factores (por ejemplo, las infecciones u otros agentes laborales) como explicación alterna. *Meinert*⁴⁸ informó un mayor riesgo de linfoma (OR= 3,8; IC95%: 1,5-9,7), aunque no de leucemia

⁴³ GARDNER MJ, SNEE MP, HALL AJ, POWELL CA, DOWNES S, TERRELL JD. Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *BMJ* 1990; 300: 423-429.

⁴⁴ MCKINNEY PA, FEAR NT, STOCKTON D, ON BEHALF OF THE UK CHILDHOOD CANCER STUDY INVESTIGATORS, Op. cit.

⁴⁵ ROMAN E, DOYLE P, MACONOCHIE N, DAVIES G, SMITH PG, BERAL V. Cancer in children of nuclear industry employees: report on children aged under 25 years from nuclear industry family study. *BMJ* 1999; 318: 1443-1450.

⁴⁶ DRAPER GJ, LITTLE MP, SORAHAN T, KINLEN LJ, BUNCH KJ, CONQUEST AJ, *et al.* Cancer in the offspring of radiation workers: a record linkage study. *BMJ* 1997; 315: 1181-1188.

⁴⁷ MCLAUGHLIN JR, KING WD, ANDERSON TW, CLARKE EA, ASHMORE JP. Paternal irradiation exposure and leukaemia in offspring: the Ontario case-control study. *BMJ* 1993; 307: 959-966.

⁴⁸ MEINERT R, KALETSCH U, KAATSCH P, SCHUZ J, MICHAELIS J. Associations between Childhood Cancer and Ionizing Radiation: Results of a Population-based Case-Control Study in Germany. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev* 1999; 8: 793-799.

(OR= 1,5; IC95%: 0,8-2,7) en hijos de mujeres laboralmente expuestas a *rayos X* durante el embarazo. *Shu*⁴⁹ no encontró un riesgo elevado de LLA en los menores expuestos a radiación diagnóstica durante su gestación (OR= 1,2; IC95%: 0,8-1,7), ni después del nacimiento (OR= 1,1; IC95%: 0,9-1,2).

4.2.4 Las infecciones Aunque la hipótesis que asocia a la leucemia pediátrica con alguna forma de infección fue postulada a principios del siglo XX, la ausencia de información convincente y su *no contagiosidad* la descartaron temporalmente hasta que fue demostrada la etiología viral de las leucemias en animales domésticos y el papel del virus linfotrópico humano I en la leucemia de células T del adulto.⁵⁰ Actualmente, dos hipótesis apoyan el papel etiológico de las infecciones en las leucemias pediátricas, incluyendo la LLA: *a.* la **mezcla de poblaciones** (del inglés, *population mixing*) de *Kinlen*^{51,52} que establece que la leucemia es la respuesta anormal a una infección común, aunque desconocida, que se expande a manera de epidemia localizada cuando hay una migración de personas de zonas urbanas a rurales, esta hipótesis es apoyada por el estudio de *Koushik*⁵³ y; *b.* la

⁴⁹ SHU XO, POTTER JD, LINET MS, SEVERSON RK, HAN D, KERSEY JH, *et al.* Diagnostic X-Rays and Ultrasound Exposure and Risk of Acute Lymphoblastic Leukemia by Immunophenotype. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev* 2002; 11: 177-185.

⁵⁰ GREAVES M. Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. *Nature Rev Cancer* 2006; 6:193-203.

⁵¹ KINLEN LJ. Epidemiological evidence for an infective basis in childhood leukaemia. *Br J Cancer* 1995;71:1-5.

⁵² KINLEN LJ. Childhood leukemia and population mixing. *Pediatrics* 2004; 114: 330-331.(Letter)

⁵³ KOUSHIK A, KING WD, MCLAUGHLIN JR. An ecologic study of childhood leukemia and population mixing in Ontario, Canada. *Cancer Causes Control* 2001; 12: 483:490.

infección retardada (del inglés, *delayed infection*) de Greaves⁵⁴ que sugiere que la LLA pediátrica es causada por la falta de exposición a las infecciones comunes durante la infancia, lo que conduce a una falla en el sistema inmune y a una respuesta anormal a las infecciones bacterianas o virales comunes adquiridas tardíamente; esta hipótesis es consistente con lo encontrado por Chan.⁵⁵ Por otro lado, Petridou⁵⁶ encontró un menor riesgo de leucemia en menores con seropositividad a los virus *Epstein Barr* (OR= 0,4; IC95%: 0,2-0,8), herpes virus 6 (OR= 0,5; IC95%: 0,3-0,9) y *Mycoplasma* (OR= 0,4; IC95%: 0,1-1,2), mientras que el riesgo incrementaba en los seropositivos a virus *parainfluenza 1, 2 o 3* (OR= 1,9; IC95%: 1,1-3,2).

4.2.5 El consumo de productos derivados del tabaco, el alcohol y las drogas psicoactivas El tabaquismo durante el embarazo lleva a un estrés fetal crónico e hipóxico en respuesta a la reducción en la difusión de oxígeno a través de la placenta, también se asocia con reducción de movimientos respiratorios, bajo peso al nacer y, aunque con resultados inconsistentes, cáncer.⁵⁷ Zenzes detectó

⁵⁴ GREAVES MF. Speculations on the cause of childhood acute lymphoblastic leukemia . *Leukemia* 1988; 2: 120-125.

⁵⁵ CHAN LC, LAM TH, LI CK, LAU YL, LI CK, YUEN HL, *et al.* Is the timing of exposure to infection a major determinant of acute lymphoblastic leukemia in Hong Kong?. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2002; 16: 154-165.

⁵⁶ PETRIDOU E, DALAMAGA M, MENTIS A, SKALKIDOU A, MOUSTAKI M, KARPATIOS T, *et al.* Evidence on the infectious etiology of childhood leukemia: the role of low herd immunity. *Cancer Causes Control* 2001; 12: 645-652.

⁵⁷ HOFHUIS W, JONGSTE JC, MERKUS PJFM. Adverse health effects of prenatal and tobacco smoke exposure on children. *Arch Dis Child* 2003; 88: 1086-1090.

aductos de DNA-BPDE* en embriones de parejas fumadoras y sugirió que la transmisión del DNA alterado se realiza principalmente a través de las células germinales paternas.⁵⁸ En un estudio similar⁵⁹, aunque con mediciones después del parto, se sugirió que el tabaquismo activo de la madre durante la gestación se asociaba con la presencia de una concentración más alta de bifenilos policlorados y hexaclorobenceno en sangre venosa de sus neonatos. *Ji*⁶⁰ encontró que, al comparar con hijos de padres no fumadores, los de aquellos que fumaban más de cinco paquetes-año tenían un mayor riesgo de LLA (OR= 3,8; IC95%: 1,3-12,3), linfoma (OR= 4,5; IC95%: 1,2-16,8), tumores cerebrales (OR= 2,7; IC95%: 0,8-9,9) y de todos los cánceres combinados (OR= 1,7; IC95%: 1,2-2,5). *Chang*⁶¹ no encontró un mayor riesgo de LLA en hijos de madres fumadoras, no obstante, este riesgo fue elevado si los padres habían fumado antes de la concepción después de ajustar por ingresos y tabaquismo materno (OR= 3,9; IC95%: 1,2-12,3). En el metanálisis de *Boffetta*⁶² se encontró un riesgo elevado de cáncer (*agrupados*) en

* BPDE: Siglas del *benzo(a)pireno diol-epóxido*, un metabolito carcinogénico del benzo(a)pireno (hidrocarburo aromático policíclico ubicuo presente en una cantidad de 5-200 ng. por cigarrillo).

⁵⁸ ZENZES MT, PUY LA, BIELECKI R, REED TE. Detection of benzo (a) pyrene diol epoxide –DNA adducts in embryos from smoking couples: evidence for transmission by spermatozoa. *Mol Hum Reprod* 1999; 5 (2): 125-131.

⁵⁹ LACKMANN GM, ANGERER J, TOLLNER U. Parental Smoking and Neonatal Serum Levels of Polychlorinated Biphenyls and Hexachlorobenzene. *Pediatr Res* 2000; 47: 598-601.

⁶⁰ JI BT, SHU XO, LINET MS, ZHENG W, WACHOLDER S, GAO YT, *et al.* Paternal Cigarette Smoking and the Risk of Childhood Cancer Among Offspring of Nonsmoking Mothers. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89 (3): 238-244.

⁶¹ CHANG JS, SELVIN S, METAYER C, CROUSE V, GOLEMBESKY A, BUFFLER PA. Parental Smoking and the risk of Childhood Leukemia. *Am J Epidemiol* 2006; 163(12):1091-1100.

⁶² BOFFETTA P, TRÉDANIEL J, GRECO A. Risk of Childhood Cancer and Adult Lung Cancer after Childhood Exposure to Passive Smoke: A Meta-Analysis. *Environ Health Perspect* 2000; 108(1): 73-82.

hijos de las mujeres que fumaron durante el embarazo (OR= 1,1; IC95%: 1,0-1,2), pero este riesgo no fue observado cuando analizó a enfermedades específicas; el tabaquismo paterno aumentó el riesgo de tumores de sistema nervioso central (OR= 1,2; IC95%: 1,1-1,4) y de linfoma (OR= 2,0; IC95%: 1,0-3,9) pero no de leucemia (OR= 1,1; IC95%: 0,9-1,4). *Shu*⁶³ informó un mayor riesgo de LLA infantil (OR= 1,4; IC95%: 1,0-2,0) con el consumo materno, pero no paterno, de alcohol antes del nacimiento; mientras que el tabaquismo paterno en el mes anterior a la concepción también aumentó el riesgo (OR= 1,5; IC95%: 1,0-2,3). *Wen*⁶⁴ encontró que el consumo simultáneo de drogas psicoactivas por padre y madre aumentaba el riesgo de LLA (OR= 1,8; IC95%: 1,1-3,0), aunque el consumo materno se asociaba más con LLA *pre-B* temprana (OR= 1,8; IC95%: 1,0-3,1).

4.2.6 Características perinatales, condición clínica y antecedente de lactancia en el menor En diferentes estudios se ha observado que los menores con LLA pueden tener mayor peso al nacer (usualmente, 4000 o más gramos) que los controles. *Mogren*⁶⁵ encontró un mayor riesgo de LLA en los menores: *a.* cuyas madres tenían 35 o más años durante el parto (RIE: 2,0; IC95%: 1,1-3,2); *b.*

⁶³ SHU XO, ROSS JA, PENDERGRASS TW, REAMAN GH, LAMPKIN B, ROBISON LL. Parental Alcohol Consumption, Cigarette Smoking, and Risk of Infant Leukemia: A Children Cancer Group Study. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 24-31.

⁶⁴ WEN W, SHU XO, POTTER JD, SEVERSON RK, BUCKLEY JD, REAMAN GH, *et al.* Parental Medication Use and Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer* 2002; 95(8): 1786-1794.

⁶⁵ MOGREN I, DAMBER L, TAVELIN B, HOGBERG U. Characteristics of pregnancy and birth and malignancy in the offspring. *Cancer Causes Control* 1999; 10: 85-94.

tuvieron un peso al nacer de 4500 o más gramos (RIE: 4,2; IC95%: 1,5-9,3) y; c. tenían síndrome de Down (RIE: 50,0; IC95%: 13,4-99,9). En otro estudio, *Murray*⁶⁶ encontró un mayor riesgo de LLA si: *a.* los padres tenían 35 o más años al nacimiento (RR: 1,4; IC95%:0,9-2,3) y *b.* el peso al nacer había sido 3500 gramos o más (RR: 1,6; IC95%:1,1-2,3), sin embargo, no se evidenció alguna asociación aparente con la edad materna (RR: 1,0; IC95%:0,6-1,7).

En el estudio de *Shu*⁶⁷ se encontró que el peso al nacer mayor a 4000 gramos (OR= 1,4; IC95%: 1,1-1,8), la edad materna menor a 20 años (OR= 1,4; IC95%: 1,1-1,9 *comparando con 25-29*), la edad paterna de 40 o más años (OR= 1,4; IC95%: 1,0-1,9 *comparando con 25-29*), ser el cuarto hijo (OR= 2,0; IC95%: 1,3-3,0 *comparando con el primero*), el antecedente de aborto inducido (OR= 1,2; IC95%: 1,0-1,4) y el uso de anticonceptivos orales durante el embarazo de interés (OR= 2,0; IC95%: 1,3-3,0) aumentaban el riesgo de LLA.

*Cnattingius*⁶⁸ también informó que el peso al nacer mayor a 4500 gramos (OR= 1,7; IC95%: 1,1-2,7), la enfermedad renal de la madre (OR= 4,4; IC95%: 1,6-12,1), el uso de oxígeno suplementario (OR= 2,3; IC95%: 1,5-3,6), la asfixia posparto (OR= 1,8;

⁶⁶ MURRAY L, McCARRON P, BAILIE K, MIDDLETON R, DAVEY-SMITH G, DEMPSEY S, *et al.* Association of early life factors and acute lymphoblastic leukaemia in childhood: historical cohort study. *Br J Cancer* 2002; 86: 356-361.

⁶⁷ SHU XO, HAN D, SEVERSON RK, CHEN Z, NEGLIA JP, REAMAN GH, *et al.* Birth characteristics, maternal reproductive history, hormone use during pregnancy, and risk of childhood acute lymphocytic leukemia by immunophenotype (United States). *Cancer Causes Control* 2002; 13: 15-25.

⁶⁸ CNATTINGIUS S, ZACK MM, EKBOM A, GUNNARSKOG J, KREUGER A, LINET M, *et al.* Op. cit.

IC95%: 1,2-2,6) y la hipertensión durante el embarazo aumentaban el riesgo de LLA (OR= 1,4; IC95%: 1,0-1,9). El metanálisis de *Hjalgrim*⁶⁹ indica que los menores con 4000 o más gramos al nacer tienen un mayor riesgo de LLA (OR= 1,2; IC95%: 1,1-1,3) que los nacidos con menor peso y que existe un gradiente dosis-respuesta (OR= 1,2; IC95%: 0,8-2,6 por cada 1000 gramos de peso al nacer).

*Thompson*⁷⁰ observó un menor riesgo de LLA en los hijos de mujeres que habían tomado ácido fólico durante el embarazo (OR= 0,4; IC95%: 0,2-0,7) y, aunque el intervalo de confianza cruzaba el nulo, un efecto protector puntual también fue aparente al analizar el consumo de hierro (OR= 0,7; IC95%: 0,3-1,5). La disminución del riesgo de LLA con el consumo materno de vitaminas (OR= 0,7; IC95%: 0,5-1,0) y de hierro (OR= 0,8; IC95%: 0,7-1,0) durante la gestación también fue observada por *Wen*⁷¹.

La asociación entre lactancia materna y LLA ha sido evaluada como hipótesis de estudio en varias investigaciones. *Shu*⁷² informó que el antecedente de lactancia

⁶⁹ HJALGRIM LL, WESTERGAARD T, ROSTGAARD K, SCHMIEGELOW K, MELBYE M, HJALGRIM H, *et al*. Birth weight as a risk factor for childhood leukemia: A Meta-Analysis of 18 Epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 2003; 158:724-735.

⁷⁰ THOMPSON JR, FITZ GERALD P, WILLOUGHBY MLN, ARMSTRONG BK. Maternal folate supplementation in pregnancy and protection against acute Lymphoblastic leukemia in childhood: a case-control study. *Lancet* 2001; 358: 1935-1940.

⁷¹ WEN W, SHU XO, POTTER JD, SEVERSON RK, BUCKLEY JD, REAMAN GH, *et al*, Op. cit.

⁷² SHU XO, LINET MS, STEINBUCH M, WEN WQ, BUCKLEY JD, NEGLIA JP, *et al*. Breast-Feeding and Risk of Childhood Acute Leukemia. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1765-1772.

estaba asociado con un menor riesgo de LLA (OR= 0,8; IC95%: 0,6-0,9). *Infante-Rivard*⁷³ también encontró un menor riesgo de LLA en quienes recibieron lactancia materna (OR= 0,6; IC95%: 0,4-0,9). En otro estudio⁷⁴ se observó que el efecto protector de la lactancia en LLA era más evidente entre los 6 y 11 meses (OR= 0,5; IC95%: 0,2-1,1) y en un metanálisis⁷⁵ se concluyó que existía un menor riesgo de LLA en los menores que habían tenido lactancia materna (hasta seis meses: OR= 0,88; IC95%: 0,80-0,97 y más de seis meses: OR= 0,76; IC95%: 0,68-0,84). Sin embargo, en un estudio más reciente la misma autora informa no haber encontrado evidencia de este efecto.⁷⁶

⁷³ INFANTE-RIVARD C, PORTIER I, OLSON E. Markers of infection, breast-feeding and childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer* 2000; 83(11): 1559-1564.

⁷⁴ PERRILLAT F, CLAVEL J, JAUSSENT I, BARUCHEL A, LEVERGER G, NELKEN B, *et al.* Breast-feeding, fetal loss and childhood acute leukemia. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 235-237.

⁷⁵ KWAN ML, BUFFLER PA, ABRAMS B, KILEY VA. Breastfeeding and the Risk of Childhood Leukemia: A Meta-Analysis. *Public Health Reports* 2004; 119: 521-535.

⁷⁶ KWAN ML, BUFFLER PA, WIEMELS JL, METAYER C, SELVIN S, DUCORE JM, *et al.* Breastfeeding patterns and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer* 2005; 93: 379-384.

5. METODOLOGÍA

5.1 TIPO DE ESTUDIO

Este es un estudio epidemiológico de casos y controles emparejados. Dos tipos de controles fueron utilizados: institucionales (del hospital) y del vecindario.

5.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

5.2.1 Definición de la población de estudio son los menores de 15 años que eran residentes en el área de influencia de las instituciones participantes. En total, seis hospitales y clínicas colombianas ubicadas en las ciudades de Bucaramanga y Bogotá aprobaron su ingreso al estudio y permitieron el uso de la información para la localización y el conocimiento de las condiciones diagnósticas y clínicas de sus pacientes. Los sujetos seleccionados fueron residentes en Bucaramanga, Bogotá, Tunja y en otros municipios pertenecientes a los Departamentos de Santander, Cundinamarca y Boyacá distantes hasta tres horas a las capitales departamentales.

5.2.2 Instituciones tratantes participantes Los hospitales y clínicas que participaron luego de la presentación verbal o escrita del proyecto ante sus comités fueron: *a.* en Bucaramanga: Hospital Universitario Ramón González Valencia; *b.* en Bogotá: 1. Instituto Nacional de Cancerología; 2. Centro Javeriano de Oncología; 3.

Hospital Universitario San Ignacio; 4. Hospital Simón Bolívar y; 5. Unidad Hospitalaria Clínica del Niño Jorge Bejarano.

5.3 DEFINICIÓN DE CASOS

Son los menores de 15 años a quienes se les realizó el diagnóstico de LLA entre el primero de enero de 2000 y el 30 de marzo de 2005. Los médicos patólogos o hematólogos de cada institución realizaron el diagnóstico microscópico por medio del aspirado/biopsia de médula ósea que debía mostrar un mínimo de 25% de linfoblastos. Se definió como caso a todo menor con LLA elegible sin tener en cuenta su clasificación morfológica (L1, L2 y L3). Adicionalmente, estos resultados fueron apoyados con el uso de pruebas complementarias (por ejemplo, pruebas inmunológicas y exámenes citogenéticos) que también clasificaban la enfermedad y se realizó un seguimiento del diagnóstico de estos pacientes para descartar algún cambio en el informe patológico.

5.4 DEFINICIÓN DE CONTROLES

En este estudio fueron utilizados dos tipos de controles emparejados a los casos con una relación 1-1: el institucional (del hospital) y el de vecindario. El control institucional fue un paciente con diagnóstico de neoplasia benigna o maligna, diferente a LLA, y seleccionado de la misma institución que había atendido el sujeto caso. El control del vecindario fue escogido luego de realizar un censo de la zona de residencia del sujeto caso al momento del diagnóstico.

Los criterios de emparejamiento de los controles a los casos fueron: *a.* edad al diagnóstico: dos años de diferencia si el menor caso tenía dos años o menos y hasta tres años si el caso tenía tres o más; *b.* sexo; *c.* institución tratante; *d.* lugar de residencia al diagnóstico: ambos sujetos controles procedían del mismo municipio del caso, el barrio de residencia del control de vecindario fue el mismo del caso al momento del diagnóstico.

5.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Después de ser clasificados como elegibles, los menores con las siguientes características fueron excluidos del estudio: *a.* sus progenitores no fueron localizados debido a que era adoptado, convivía con personas diferentes a los padres (abuelos, tíos u otras personas) o vivía en alguna institución de protección al menor; *b.* al menos uno de sus familiares en primer grado de consanguinidad tenía antecedente de leucemia, por lo que este análisis se restringe a aquellos pacientes sin evidencia de leucemia hereditaria; *c.* el sujeto elegible tenía alguno de los siguientes diagnósticos: síndromes de Down, Turner o Bloom, anemia de Fanconi o ataxia-telangiectasia; *d.* aparte de la enfermedad de interés, existía un segundo tumor primario.

5.6 DEFINICIÓN DE LAS ETAPAS DE INTERÉS

Este estudio se enfoca en tres periodos de interés que se denominaron:

a. Etapa preconcepcional: corresponde a los 24 meses anteriores a la concepción del menor caso o control. Las enfermedades crónicas que pudieron iniciar en la

niñez o adolescencia de uno o ambos progenitores, pero que persistieron en esta etapa, fueron tenidas en cuenta.

b. Etapa prenatal: es el tiempo transcurrido entre la concepción y el parto, es decir, el periodo de vida intrauterina. Similar a lo descrito en el numeral anterior, las enfermedades crónicas de la madre que iniciaron antes del embarazo, pero que estuvieron presentes durante esta etapa, fueron tenidas en cuenta.

c. Etapa postnatal (niñez, vida extrauterina de interés): corresponde al tiempo transcurrido entre el nacimiento y la fecha de diagnóstico de la enfermedad en el menor enfermo, sean casos o controles institucionales. La delimitación de esta etapa en los controles del vecindario se hizo por medio de la edad al diagnóstico de sus casos correspondientes.

Estas etapas fueron establecidas en cada sujeto a partir de la fecha de nacimiento y del cálculo de otras fechas de interés en la siguiente forma:

a. Fecha de nacimiento del menor: es la fecha de nacimiento del sujeto seleccionado e informada por la madre, el padre o la historia clínica institucional.

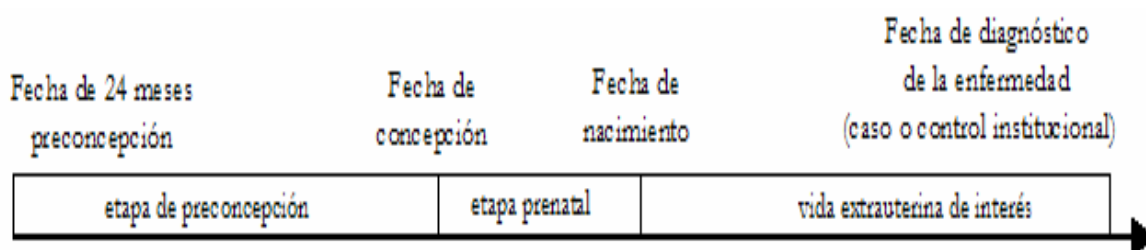
b. Fecha de concepción: por facilidad de cálculo se utilizó la siguiente ecuación: Fecha de concepción= (fecha de nacimiento + 3 meses) – 1 año. En algunos sujetos se hizo un ajuste por tiempo de gestación durante las fases de realización, supervisión o digitación de las encuestas.

c. Fecha preconcepcional= fecha de concepción – 24 meses

d. Fecha del diagnóstico: es la fecha en la que se realizó la toma de la muestra patológica o del aspirado de médula ósea en los menores en quienes se diagnosticó LLA u otra patología neoplásica benigna o maligna. En algunos de los menores

controles institucionales cuyo informe no pudo ser localizado en la historia clínica, por ejemplo, cuando el diagnóstico era una neoplasia benigna, esta fecha fue reemplazada por la correspondiente a la primera consulta por síntomas de la enfermedad que llevó al menor a ser elegible para el estudio. La figura 1 muestra un esquema de las etapas y fechas que fueron usadas en este estudio.

Figura 1. Fechas y etapas de interés en esta investigación.



5.7 TAMAÑO DE MUESTRA

El tamaño de muestra fue calculado con base en la fórmula descrita por *Schlesselman*⁷⁷; se utilizaron los siguientes datos: a. prevalencia de exposición preconcepcional a hidrocarburos entre controles: 11,6%⁷⁸; b. poder deseado: 80% ($Z_{\beta} = 0,84$); nivel de significación: 5% ($Z_{\alpha} = 1,96$). El número de parejas caso-control requeridas fue de 132 con un OR esperado de 2,5; 87 parejas con OR de 3,0; y de 64 con OR de 3,5. Para utilizar la fórmula mencionada fue creada una calculadora de tamaño de muestra para estudios de casos y controles emparejados (1:1) usando

⁷⁷ SCHLESSELMAN JJ. Sample size. In: Case-control studies. Design, Conduct and Analysis. New York: Oxford University Press, 1982:144-170.

⁷⁸ GOLD EB, DIENER MD, SZKLO M. Parental Occupations and cancer in children. J Occup Med 1982; 24: 578-84.

el programa Microsoft Excel. Las historias clínicas de todos los menores con diagnóstico de LLA fueron revisadas para evaluar elegibilidad.

5.8 PROCEDIMIENTOS PARA LA SELECCIÓN Y LOCALIZACIÓN DE LOS SUJETOS INSTITUCIONALES

Para seleccionar a los menores casos y controles institucionales se revisaron las bases de datos de casos incidentes y los registros de los médicos tratantes y, cuando estaban disponibles, también los de trabajo social y de egreso hospitalario. Se utilizó un *formato de localización* diseñado para registrar los datos de ubicación de los menores y de sus padres o cuidadores, los cuales se extrajeron inicialmente de las historias clínicas (formato S1, anexo A). La localización de las personas de interés se realizó por teléfono aunque, cuando fue necesario, también se revisaron los archivos de las oficinas de trabajo social. Si no era posible la ubicación telefónica, los encuestadores fueron enviados a las direcciones registradas en los formatos de localización y se realizó búsqueda de acudientes en citas programadas o en salas de hospitalización.

Todos los casos y controles institucionales fueron organizados según las variables de emparejamiento. Como era posible que varios controles institucionales pudieran ser emparejados con varios casos, se elaboraron tablas para la selección aleatoria de hasta dos controles institucionales por caso. Luego de tener el listado completo de controles hospitalarios, para cada sujeto caso fue seleccionado el primer control emparejado. Después de tener el primer control institucional para todos los casos,

se realizó la selección aleatoria de un segundo control usando los sujetos restantes del listado; este segundo control se utilizó cuando el primero no hizo parte del estudio por alguna razón.

5.9 PROCEDIMIENTOS PARA LA LOCALIZACIÓN DE LOS SUJETOS VECINOS

La selección de los sujetos vecinos se realizó por medio de un censo en la cuadra de residencia del caso al momento del diagnóstico. Si existía sólo un sujeto elegible se acordaba una cita con uno o ambos progenitores del menor o, previa lectura, explicación y firma del consentimiento informado (*Anexo B*) eran entrevistados. Cuando había más de un control vecino elegible, usualmente se escogió el que residía más cerca a la vivienda del caso, debido a su mayor similitud en los factores ambientales y, por tanto, mayor emparejamiento. En tres situaciones específicas, aunque escasas, se permitió la ampliación de la zona de búsqueda de los controles vecinos: *a.* cuando el caso residía en áreas rurales en donde era improbable localizar un vecino adecuado para el estudio: en esta situación el vecino se seleccionó de la calle de salida del área urbana a la zona rural de interés o, en municipios pequeños (por ejemplo: Tibasosa-Boyacá) se permitió su selección en otras localidades cercanas; *b.* si el caso residía en una zona que podría representar algún riesgo para la integridad de los encuestadores: los controles fueron seleccionados del vecindario seguro más cercano y que se comunicaran por alguna ruta de transporte público y; *c.* cuando definitivamente no había menores que

cumplieran con los criterios de emparejamiento o no era posible encuestar a sus padres por algún motivo.

5.10 FORMATO DE ENCUESTA Y RECOLECCIÓN DE DATOS

Los datos fueron recolectados por medio de cuestionarios estructurados que contenían las variables de interés. Una entrevista cara a cara se realizó de manera independiente a uno o ambos progenitores del menor seleccionado. Todas las secciones de la encuesta contenían un recuadro de introducción cuyo propósito era disminuir la resistencia a responder con la verdad a preguntas que podrían ser consideradas sensibles. Las preguntas fueron divididas en secciones llamadas **módulos** en el formato aplicado a las madres y **plantillas** en el de los padres generando las nemotecnias M-M y P-P, lo cual facilitó el manejo de la papelería por parte del personal de campo. La información recolectada de madre y padre fue similar, pero a la madre también se le preguntó acerca de exposiciones durante el embarazo y del hijo hasta la edad de interés. En la tabla 4 se describen las secciones en las que fue dividida la encuesta. La entrevista fue realizada en la vivienda de la persona encuestada, sin embargo, se permitió que se realizara en otros lugares según lo solicitado por el entrevistado. Todos los formatos fueron revisados y las respuestas incompletas o dudosas fueron consultadas telefónicamente a cada participante.

Tabla 4. Módulos y plantillas componentes de la encuesta e información que recolectaban.

<i>Nombre del módulo o plantilla</i>	<i>información que recolectaba</i>
Datos generales del entrevistado	información sociodemográfica actual y para las etapas de interés además de su ubicación.
Historia laboral del entrevistado durante la etapa preconcepcional y el embarazo	fechas de ingreso, egreso, actividad económica de empresas o secciones, cargos, tareas y duración. El módulo 2e contenía información laboral de la madre durante el embarazo.
Estado de salud del entrevistado durante la etapa preconcepcional y el embarazo	enfermedades, exposición a radiografías y consumo de medicamentos. El módulo 3e recolectó información del estado de salud de la madre durante el embarazo, asistencia a controles prenatales, exámenes diagnósticos, características del parto y lactancia materna.
Consumo de tabaco durante la vida	exposición pasiva o activa a derivados del tabaco en la vida y en la etapa preconcepcional del menor. Para la madre también exposición durante el embarazo.
Consumo de bebidas alcohólicas	recolectó la información del consumo de bebidas alcohólicas en la vida y en los 24 meses antes de la concepción. Para la madre también consumo durante el embarazo.
Consumo de drogas psicoactivas	exposición personal pasiva o activa a drogas en la vida y en los 24 meses antes de la concepción. Para la madre también durante el embarazo.
Viviendas durante diferentes etapas	características de las viviendas paternas y maternas durante los 24 meses antes de la concepción del hijo. El módulo 7e recolectó características de las viviendas de la madre durante el embarazo y el 7n de las del menor seleccionado.
Estado de salud y otras características menor seleccionado:	educación, historia médica y exposición del pasiva al tabaquismo.

5.11 DEFINICIÓN DE VARIABLES

Las variables de interés son definidas y clasificadas en las tablas 5-7. Las exposiciones que fueron comunes a padre y madre fueron analizadas por separado y de manera combinada.

Tabla 5. Definición, clasificación y valores límites de las variables dependiente, independientes controladas, independiente explicatoria, ocupacionales y sociodemográficas. Colombia 2000-2005.

Variable unidad de medición	Tipo de Variable	Definición para el estudio	Valores límites códigos
Dependiente:			
Leucemia linfoblástica aguda (LLA)	CLT, DIS *, NOM	diagnóstico histopatológico por AMO asociada o no con otras pruebas.	LLA (1) no LLA (0)
Independientes controladas en el diseño:			
Sexo del menor	CLT, DIS, NOM	sexo del menor referido en historia clínica o encuestado	masculino (1) femenino (0)
Edad del menor (años)	CNT, DIS, PRO	años de vida antes del dx. o equivalente	0, 1, 2,....., 14
Institución tratante	CLT, DIS, NOM	clínica u hospital del que se seleccionaron el caso y su control de hospital.	1.INC, 2.HRGV 3. HSB, 4. ISS 5. HUSI-COJ
Sector de residencia	CLT, DIS, NOM	barrio en el que vivían los menores caso antes del diagnóstico y su control vecino-censo zonal	
Municipio de Residencia	CLT, DIS, NOM	ciudad en la que vivían los menores caso antes del diagnóstico y su controles (Bogotá, Girón, Bucaramanga, otros)	
Independiente hipótesis:			
Exposición laboral materna (y paterna) a HCO agrupados.	CLT, DIS, NOM	exposición según el resultado de una MEL por actividad económica principal	expuesto (1) no expuesto (0)
Otras independientes controladas durante el análisis:			
<i>Ocupacional</i>			
Exposición laboral materna (y paterna) a grupos no- HCO.	CLT, DIS, NOM	exposición según el resultado de una MEL por actividad económica principal.	expuesto (1) no expuesto (0)
<i>Sociodemográficas</i>			
Edad paterna/materna (años)	CNT, DIS, PRO	edad de los progenitores durante el nacimiento del menor	13, 14, 15,..., 89
Estrato residencial	CLT, DIS, ORD	estrato de las viviendas en las etapas de interés.	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 7=rural
Zona de residencia	CLT, DIS, NOM	ubicación geográfica de cada vivienda de interés.	urbano (1) rural (0)
Estudio paterno/materno (años)	CNT, DIS, PRO	número de años aprobados desde primero de primaria	0, 1, 2, 3,..., 30

Abreviaturas: CLT=cualitativa, CNT=cuantitativa, DIS=discreta, NOM=nominal, ORD=ordinal, PRO=proporcional, INC=Instituto Nacional de Cancerología, HRGV= Hospital Universitario Ramón González Valencia, HSB=Hospital Simón Bolívar, HUSI=Hospital Universitario San Ignacio, COJ=Centro Oncológico Javeriano, ISS=Clínica del Niño, HCO=hidrocarburos, MEL=matriz de exposición laboral. * Se clasifican como discretas las variables categóricas y las cuantitativas enteras, incluso si éstas se tratan como continuas (NORMAN GR, STREINER DL. BIOESTADÍSTICA, 1996).

Tabla 6. Definición, clasificación y valores límites de las variables independientes referentes a antecedentes clínicos y hábitos paternos y maternos del menor seleccionado. Colombia 2000-2005.

Variable unidad de medición	Tipo de Variable	Definición para el estudio	Valores límites códigos
<i>Enfermedades paternas o maternas anteriores a la concepción</i>			
Varias enfermedades de interés ¹ .	CLT, DIS, NOM	antecedente de la enfermedad en algún momento de la etapa	expuesto (1) no expuesto (0)
<i>Enfermedades maternas durante el embarazo</i>			
Varias enfermedades de interés ² .	CLT, DIS, NOM	antecedente de la enfermedad en algún momento de la etapa	expuesto (1) no expuesto (0)
<i>Consumo de medicamentos por padre o madre</i>			
Varios medicamentos de interés ³ .	CLT, DIS, NOM	antecedente de la enfermedad en algún momento de la etapa	expuesto (1) no expuesto (0)
<i>Exposición a medios diagnósticos</i>			
Radiografías (Rxs)	CLT, DIS, NOM	antecedente de exposición a Rx diagnósticos en madre, padre o directamente al menor	expuesto (1) no expuesto (0)
Número de Rxs	CNT, DIS, PRO	número de rxs tomada en cada periodo de interés.	0, 1, 2,.....
Ecografías (ecos)	CLT, DIS, NOM	antecedente materno de exposición a ecos en la gestación.	expuesto (1) no expuesto (0)
Número de ecos	CNT, DIS, PRO	número de ecos tomadas a la madre durante la gestación.	0, 1, 2,.....
<i>Hábitos paternos y maternos antes del nacimiento del menor seleccionado</i>			
Exposición pasiva a derivados del tabaco ⁴	CLT, DIS, NOM	exposición pasiva a cigarrillo y similares en etapas de interés	expuesto (1) no expuesto (0)
Exposición activa a derivados del tabaco	CLT, DIS, NOM	antecedente de exposición activa antes de la concepción; en la madre también en embarazo	expuesto (1) no expuesto (0)
Exposición activa a bebidas alcohólicas	CLT, DIS, NOM	consumo activo de alcohol en la etapas de interés	expuesto (1) no expuesto (0)
Exposición pasiva a drogas psicoactivas	CLT, DIS, NOM	exposición pasiva al humo de drogas fumadas durante las etapas de interés	expuesto (1) no expuesto (0)
Exposición activa a drogas psicoactivas	CLT, DIS, NOM	exposición activa durante las etapas de interés	expuesto (1) no expuesto (0)

Abreviaturas: ver tabla 5; 1. información de: hipertensión arterial, enfermedad renal, alergias, infecciones, artritis, cáncer, epilepsia, otras enfermedades; 2. información de: amenaza de aborto, infección urinaria, hipertensión, eclampsia, diabetes, sufrimiento fetal agudo, infecciones virales, toxoplasmosis, otras enfermedades; 3. información de: sulfato ferroso, vitaminas, dipirona, laxantes, aguas de hierbas, ampicilina, antialérgicos, anti-inflamatorios, acetaminofén, anticonceptivos orales, antihipertensivos, antidiabéticos, sedantes, antitusígenos, diuréticos y otros; 4. esta clasificación también aplica a la exposición pasiva del menor antes de la edad de interés.

Tabla 7. Definición, clasificación y valores límites de las variables independientes debidas a exposiciones ambientales internas y externas de las viviendas y a características perinatales, de lactancia y clínicas del menor luego de su nacimiento. Colombia 2000-2005.

Variable unidad de medición	Tipo de Variable	Definición para el estudio	Valores límites códigos
<i>Exposiciones ambientales de las viviendas ¹</i>			
Áreas de agricultura	CLT, DIS, NOM	presencia de cultivos, fincas o haciendas vecinas durante etapas de interés	expuesto (1) no expuesto (0)
Torres de alta tensión	CLT, DIS, NOM	presencia de torres o cableado de alta tensión cercanos de la residencia durante las etapas	expuesto (1) no expuesto (0)
Transformadores	CLT, DIS, NOM	presencia de transformadores de electricidad cerca de las residencias de interés.	expuesto (1) no expuesto (0)
Estaciones de gasolina	CLT, DIS, NOM	presencia de estaciones venta de combustible (gasolina)	expuesto (1) no expuesto (0)
Almacenamiento de agentes químicos	CLT, DIS, NOM	almacenamiento y uso de productos químicos específicos en las viviendas.	expuesto (1) no expuesto (0)
<i>Características perinatales, de lactancia y clínicas del menor luego de su nacimiento</i>			
Edad gestacional ²	CLT, DIS, ORD	clasificación clínica de la edad gestacional al nacimiento del menor seleccionado	prematureo (1) a término (2) posttérmino (3)
Tipo de parto	CLT, DIS, NOM	via de nacimiento del menor	vaginal (1), cesárea (2)
Peso al nacer ²	CLT, DIS, ORD	clasificación clínica del peso del menor al nacer	bajo(1),normal(2) macrosomía (3)
Talla al nacer ²	CLT, DIS, ORD	clasificación clínica de la talla del menor al nacer	baja(1),normal(2) alta (3)
Orden de embarazo	CNT, DIS, PRO	número de gestaciones hasta la del menor de interés	1, 2, 3, 4,.....
Lactancia (meses)	CNT, DIS, PRO	número de meses de lactancia	0, 1, 2, 3,.....
Enfermedades	CLT, DIS, NOM	presencia de alguna enfermedad antes de edad de interés	alguna(1) ninguna (0)
Hospitalizaciones (hx)	CLT, DIS, NOM	antecedente de hx del menor	sí (1), no (0)

Abreviaturas: ver tabla 5; 1. la cercanía fue subjetiva de acuerdo a la percepción del encuestado, sin embargo, fue usual que estuvieran a una distancia entre 0 y 500 metros de la puerta de la vivienda.; 2. Las preguntas acerca de edad gestacional, peso al nacer y talla al nacer se realizaron en forma cuantitativa y cualitativa. A las madres que no recordaron las semanas, gramos o centímetros también se les preguntó si el médico o enfermera le habían dicho que esas características al nacer eran normales, menores o mayores a lo usual. En este estudio se consideraron características normales si los menores nacieron entre las 37 a 41 semanas, pesaron entre 2500 y menos de 4000 gramos y su talla estuvo entre 47 y 54 cm.

5.12 CAPACITACIÓN Y ENTRENAMIENTO DE PERSONAL DE CAMPO

Los encuestadores y coordinadores fueron profesionales no médicos y personas con destrezas en áreas diferentes a la salud a quienes se les realizó una capacitación específica de por lo menos 40 horas. Después de explicar los cuestionarios se seleccionaban parejas de encuestadores para que entre ellos se hicieran la encuesta, se medían tiempos y se resolvían dudas. Luego de esta actividad se realizaron entrevistas piloto bajo supervisión del estudiante o, durante la formación de los grupos más recientes, de una persona con experiencia perteneciente al primero de los grupos capacitados.

5.13 LA PRUEBA PILOTO

Se realizaron 15 encuestas pilotos en las ciudades de Bogotá y Bucaramanga cuyos propósitos fueron: probar el formato de encuesta disponible, determinar si las personas entendían las preguntas, realizar la segunda fase del entrenamiento de las personas capacitadas como encuestadores, realizar los cambios requeridos en los formatos de encuesta y realizar la selección final del personal indicado para el trabajo de campo. Para esta prueba se entrevistaron a las madres y a los padres de los menores que cumplían la mayor parte de criterios pero que podían tener diagnóstico de síndrome de Turner o haber sido diagnosticados durante 1999.

5.14 DIGITACIÓN Y COMPROBACIÓN

La digitación de las bases de datos fue realizada en el programa *Microsoft Access* por personas entrenadas que desconocían los objetivos e hipótesis del estudio. Se

realizó una comprobación visual del 100% de la información digitada, la cual estuvo a cargo del estudiante de maestría y de otras personas enmascaradas a la hipótesis del estudio; los errores y las dudas eran revisados en el formato de encuesta y corregidos. Se digitó una segunda base con la misma información, pero que al momento de este análisis tenía digitados el 60% de los registros, estos datos fueron comparados con los de la base inicial que estaba completa; las inconsistencias fueron verificadas y corregidas. La comparación de las bases fue realizada con *STATA/SE 9.0*.

5.15 CREACIÓN DE UNA MATRIZ DE EXPOSICIÓN LABORAL

La historia laboral paterna y materna que fue obtenida por medio de la entrevista recolectó información acerca de: *a.* nombre de la industria/empresa y de las secciones en las que laboraba el participante, *b.* actividad económica principal, *c.* actividad económica auxiliar, *d.* cargos y tareas desempeñadas; *e.* fechas de inicio y finalización del trabajo en esa entidad; *f.* jornada laboral (horas diarias y días semanales), *g.* uso de elementos de protección y estimación porcentual del número de veces que la usaba cuando era necesaria; *h.* exposición a químicos o radiaciones por cercanía a otros puestos de trabajo o por industrias vecinas.

Siguiendo la recomendación de las entidades cofinanciadoras, la evaluación de exposición ocupacional a agentes carcinogénicos fue realizada por medio de una matriz de exposición laboral (MEL). Luego de la entrevista, un experto en medicina laboral con experiencia en investigaciones con MEL, enmascarado a la hipótesis del estudio y al estado de caso/control, realizó la asignación de exposición ocupacional.

En este documento se presentan los resultados de exposición laboral según el análisis de la *actividad económica principal*. En resumen, el procedimiento realizado fue el siguiente: 1. Durante la entrevista programada se recolectó la información de la historia laboral de cada madre y padre participante; 2. Se realizó la clasificación de la actividad económica principal referida en cada una de las entrevistas de acuerdo a la segunda versión de la Clasificación Industrial Internacional Estandarizada⁷⁹ (ISIC, *International Standard Industrial Classification*); 3. Se establecieron como agentes a evaluar a aquellos clasificados como carcinogénicos a humanos (grupo 1, n=88) y probablemente carcinogénicos a humanos (grupo 2a, n=64) por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer⁸⁰ (IARC, *International Agency for Research on Cancer*); 4. Se utilizó la información de la Encuesta Nacional de Exposición Ocupacional de Estados Unidos⁸¹ (NOES, *National Occupational Exposure Survey*) para determinar la exposición laboral a los agentes de interés según las actividades económicas de las empresas en donde laboraban los entrevistados; 5. Luego de determinar la exposición individual a los agentes de interés durante cada etapa fueron creados subgrupos y grupos por afinidad de agentes según una consulta realizada en la

⁷⁹ UNITED NATIONS STATISTICS DIVISION. International Standard Industrial Classification (ISIC) <http://unstats.un.org/unsd/cr/registry/regct.asp>

⁸⁰ INTERNACIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Overall Evaluations of Carcinogenicity to Humans. List of all agents, mixtures and exposures evaluated to date. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/crthall.php>. Consulta en April 10 - 2005. Actualizado en Septiembre 2006.

⁸¹ NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH. National Occupational Exposure Survey (1981-1983). www.cdc.gov/noes/

enciclopedia de salud y seguridad en el trabajo.⁸²

5.16 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Cada variable se analizó teniendo en cuenta su forma individual de recolección y combinada teniendo en cuenta simultáneamente a las exposiciones maternas y paternas anteriores a la concepción. Los análisis de los grupos caso-control institucional y caso-control vecindario fueron realizados por separado. Para el análisis estadístico fue utilizado el programa *STATA/SE 9.0*.

5.16.1 Análisis básico de variables cuantitativas La normalidad de estas variables fue evaluada con la prueba de *Shapiro-Wilk*. Este método fue utilizado creando una variable adicional que contenía la diferencia numérica entre cada caso y su control correspondiente. Bajo la hipótesis nula de que la *variable diferencia* seguía una distribución normal, fue considerado que el supuesto de normalidad se cumplía si el valor *p* de la *Z* calculada era mayor al nivel de significación estadística. En aquellas variables con distribución normal se realizó el cálculo de media aritmética y desviaciones estándar y las comparaciones entre casos y controles fue realizada con las *pruebas t para datos pareados*; en aquellas *no normales* se calcularon medianas y cuartiles y las comparaciones fueron realizadas con la prueba de *suma de rangos con signos de Wilcoxon*. Se consideraron diferencias significativas a las que tuvieron un valor *p* menor o igual a 0,05.

⁸² ORGANIZACIÓN INTERNACIONAL DEL TRABAJO. Enciclopedia de salud y seguridad en el trabajo. Ginebra: OIT, 1998. (Traducción de la 4ª edición en Inglés por el Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales, Madrid).

5.16.2 Análisis básico de variables categóricas Se realizó el cálculo de proporciones y sus intervalos de confianza. La comparación de dos proporciones pareadas originadas en variables dicotómicas fue realizada con la prueba de McNemar⁸³. Cuando la variable tenía más de dos categorías (por ejemplo, peso al nacer: bajo, normal, alto) fue utilizada la prueba de *Stuart-Maxwell*⁸⁴. En caso de requerirse la comparación de dos o más proporciones *no pareadas* se utiliza la prueba χ^2 para datos no pareados. Se consideraron diferencias estadísticas significativas aquellas que tuvieron un valor *p* menor o igual a 0,05.

5.16.3 Proceso de búsqueda del modelo final para establecer factores asociados con LLA La selección de un control que compartiera ciertas características con el caso y la presencia de una variable de resultado dicótoma (enfermo de LLA/no enfermo de LLA) hizo necesario el uso de regresión logística condicional durante el proceso de búsqueda de los modelos finales.

Para determinar el cumplimiento de la premisa de linealidad de las variables recolectadas en forma cuantitativa se graficaron los coeficientes condicionales bivariados (es decir, ln OR) de LLA contra categorías de la variable continua. Las variables continuas que no cumplieron la premisa de linealidad fueron analizadas en categorías según coherencia biológica o lo registrado en la literatura.

⁸³ FLEISS JL. Statistical Methods for Rates and Proportions. 2nd ed. John Wiley & Sons, ed: New York. 1981: 112-137.

⁸⁴ FLEISS JL, Ibid.

La variable indicadora de la exposición de interés (trabajo con hidrocarburos antes de la concepción) y las de confusión potenciales que ocurrieron durante la etapa preconcepcional del menor fueron analizadas de la siguiente forma: 1. realizando un análisis de las exposiciones de la madre (expuesta/no expuesta) y del padre (expuesto/no expuesto) como variables separadas; 2. combinando exposición preconcepcional paterna y materna y formando las siguientes categorías: *a.* ni padre, ni madre expuestos y, *b.* al menos uno de los dos expuestos; 3. combinando exposición preconcepcional paterna y materna y formando las siguientes categorías: *a.* ninguno de los dos expuestos, *b.* sólo uno de los dos expuestos y, *c.* ambos expuestos; 4. combinando exposición preconcepcional paterna y materna y formando las siguientes categorías: *a.* ninguno de los dos expuestos, *b.* sólo padre expuesto, *c.* sólo madre expuesta y, *d.* ambos expuestos.

5.16.4 Criterios de selección Las variables combinadas y no combinadas de la etapa preconcepcional fueron analizadas de forma simultánea con las de las otras etapas (prenatal y vida extrauterina del menor) con el propósito de observar cuáles cumplían los criterios de selección durante los procesos de modelamiento estadístico. No se han informado interacciones entre las variables de interés y en esta investigación no fueron evaluadas. Luego de definir cómo se analizarían las variables recolectadas de forma cuantitativa, se realizaron los siguientes pasos para la construcción del modelo final utilizando regresión logística condicional:

1. Se evaluó el efecto de cada variable independiente sobre la dependiente considerando factores de confusión potenciales a aquellas cuyo valor p era menor o igual a 0,25 o las de importancia biológica.
2. Para los siguientes pasos la variable que representaba a la exposición de interés fue fijada en el modelo. Se decidió analizar esta hipótesis como se describió en el cuarto ítem de la sección anterior, es decir: 0= ni padre, ni madre expuestos a hidrocarburos; 1= sólo padre expuesto, 2= sólo madre expuesta y, 3= ambos expuestos. Inicialmente, se había analizado la exposición materna y paterna por separado.
3. Para identificar cuáles de las variables seleccionadas en el primer ítem deberían ser incluidas durante el modelamiento fue utilizado el método de cambio porcentual en el odds ratio condicional de la exposición a hidrocarburos, de acuerdo a lo descrito por Greenland⁸⁵. Con este método la variable que permanecía era la que producía el mayor cambio porcentual en los odds ratio de la variable de exposición (mayores al 10% global). La variable de confusión potencial seleccionada en cada paso era fijada al modelo (D+E+C1+C2+...) y se realizaba un nuevo análisis con las demás escogidas en el primer punto.
4. Luego de obtener este modelo parcial se evaluó la necesidad de mantener cada una de las variables seleccionadas eliminando a aquellas cuya exclusión producía un cambio global menor al 10% en los estimados de la exposición a hidrocarburos.

⁸⁵ GREENLAND S. Modelling and Variable Selection in Epidemiologic Analysis. *Am J Public Health* 1989; 79 (3): 340-349.

5.16.5 Evaluación de coeficientes, bondad de ajuste global e individual

de los modelos finales Según lo descrito por *Bedrick*⁸⁶ y *Hosmer*⁸⁷, la Deviance (D) es una forma usualmente aceptada de evaluar el ajuste global del modelo obtenido. La D fue calculada en el programa Microsoft Excel realizando la sumatoria de los deviance residuales obtenidos por medio de la ecuación descrita por Hosmer⁸⁸ y dividiendo este resultado en dos, lo que resulta en el mismo valor obtenido usando el comando *fitstat* de *STATA/SE 9.0*. Para establecer la significación de las variables del modelo final se comparó el valor de D con y sin las variables seleccionadas, usando la estadística G (*likelihood ratio test*):

$$G = D \text{ (para el modelo con sólo el intercepto)} - D \text{ (para el modelo final)}$$

Asumiendo una distribución *chi* al cuadrado y bajo la hipótesis nula de $\beta=0$, un valor p significativo de la estadística G ofrece evidencia de que las variables evaluadas son un importante factor estadístico para la LLA.

Otras dos pruebas adicionales son consideradas por *Díaz*⁸⁹ para probar la hipótesis de la significación de los coeficientes de las covariables independientes que fueron elegidas en un modelo obtenido de datos emparejados: la estadística de *Wald* y la prueba de puntaje (*score test*). Bajo estas pruebas, la hipótesis nula es que cada una

⁸⁶ BEDRICK EJ, HILL JR. Assessing the Fit of the Logistic Regression Model to Individual Matched Sets of Case-Control Data. *Biometrics* 1996; 52:1-9.

⁸⁷ HOSMER DW, LEMESHOW S. Applied Logistic Regression. A Wiley-Interscience Publication. New York. 1989.

⁸⁸ HOSMER DW, TABER S, LEMESHOW S. The importance of assessing the fit of Logistic Regression Models: a Case Study. *Am J Public Health* 1991; 81 (12): 1630-1635.

⁸⁹ DIAZ LG. Análisis Estadístico de Datos Categóricos aplicado a la Investigación Biomédica. Departamento de Matemáticas y Estadística. Universidad Nacional de Colombia.

de las variables introducidas en el modelo tiene un coeficiente que no difiere del valor nulo (cero). El rechazo de esta hipótesis (p menor a 0,05) significa que una o más de las variables escogidas son significativas en el riesgo de LLA. Usando el programa *LogXact*⁹⁰ se calcularon la estadística de *Wald* y el *score test* con sus valores de p durante la comparación de casos y controles del vecindario.

Según lo descrito por *Hosmer*⁹¹, en estudios de casos y controles emparejados se pueden calcular *leverages*, residuales estandarizados y las medidas de cambio del χ^2 de *Pearson*, los $\Delta\beta$ y los cambios en la *deviance* en una forma similar a cuando es un estudio no emparejado. Se utilizarán gráficas para comparar estas medidas contra la probabilidad predicha (π) e identificar a las parejas con valores distantes al resto de observaciones.

5.17 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este trabajo fue presentado y aprobado en los comités de ética o científicos de la Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander (Bucaramanga, Colombia), de Colciencias (Bogotá, Colombia), de Carrera Terry – Fox (Bogotá, Colombia) y de los hospitales y clínicas participantes. Se diseñó un consentimiento informado que explicaba detalladamente el estudio y en donde los entrevistados dejaban constancia escrita de su decisión de participar; se protegió la confidencialidad de la información y no se produjo riesgo físico o psicológico en los

⁹⁰ LOGXACT-7. Cytel Studio. Demo License (Trial) 1989-2005.

⁹¹ HOSMER DW, LEMESHOW S. Applied Logistic Regression, Op. cit.

participantes. Las personas que trabajaron como encuestadores y coordinadores firmaron un documento en el que se comprometían a respetar este derecho del entrevistado. Esta investigación cumple las normas de la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia (actual Ministerio de la Protección Social)⁹² y las de la declaración de *Helsinki* que establece que “el propósito de la investigación biomédica en seres humanos debe ser mejorar los procedimientos diagnósticos, terapéuticos y preventivos y la comprensión de la etiología y la patología de las enfermedades”⁹³.

⁹² REPÚBLICA DE COLOMBIA. Ministerio de Salud. Resolución No. 8430 de octubre de 1993.

⁹³ DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL. Recomendaciones para guiar a los médicos en la investigación biomédica en personas (adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial en junio de 1964 y modificada en 1975, 1983 y 1989).

6. RESULTADOS

6.1 DESCRIPCIÓN DEL PROCESO DE SELECCIÓN DE LOS CASOS Y MOTIVOS DE NO PARTICIPACIÓN DE SUJETOS ELEGIBLES

En este estudio participó al menos uno de los progenitores de 135 menores casos, 113 (83,7%) controles del vecindario y 118 (87,4%) controles institucionales. La frecuencia de los criterios de selección, exclusión y participación de los casos se observa en la tabla 8.

Tabla 8. Flujo de selección, exclusión y participación de los casos del estudio. Participación de al menos uno de los progenitores.

Criterio		n (%)
Total de casos en menores de 15 años		478
Historias no encontradas	(menos)	3/478 (0,6)
Historias revisadas		475/478 (99,4)
Fuera de la zona de recolección	(menos)	264/475 (55,6)
Presumiblemente elegibles para la zona de recolección		211/475 (44,4)
Familias no ubicadas (no criterios) ¹	(menos)	19/211 (9,0)
No elegibles por fecha del diagnóstico	(menos)	20/211 (9,5)
Fuera de la zona de recolección ²	(menos)	12/211 (5,6)
Total de casos elegibles		160/211 (75,8)
Subgrupo excluido		13/160 (8,1)
Criterios:		
Síndrome de Down		4/13 (30,8)
Familiar primer grado con leucemia		1/13 (7,7)
Más de un primario		2/13 (15,4)
Menor a cargo de familiares o institutos		6/13 (46,1)
Subgrupo incluido		147/160 (91,9)
Participantes		135/147 (91,8)
Negativa a participar		12/147 (8,2)

1. son familias que no pudieron ser ubicadas y en las que no se pudieron evaluar los criterios de elegibilidad del menor, no obstante, es posible que la mayoría hayan sido procedentes de lugares externos a la zona de recolección; 2. aunque la mayoría habían sido excluidas previamente, el contacto con estas familias mostró que el menor tampoco pertenecía a la zona de recolección.

Al analizar a los menores pertenecientes al subgrupo “incluido”, los motivos de no participación del progenitor que no respondió a la entrevista fueron: a. entre los casos: 22 (16,3%) padres no pudieron ser ubicados, cinco (3,7%) se negaron a participar y uno (0,7%) había fallecido, mientras que una (0,7%) madre no pudo ser ubicada y una (0,7%) había fallecido; b. entre los controles del vecindario: cuatro (3,5%) padres se negaron a participar y tres (2,7%) no fueron ubicados, mientras que sólo dos (1,8%) madres no pudieron ser ubicadas; c. entre los controles institucionales: tres (2,5%) padres se negaron a participar y tres (2,5%) no fueron ubicados. Los padres o madres que no lograron ser ubicados estaban separados del progenitor participante y éstos desconocían su localización.

El presente documento se basa en el análisis de aquellas parejas caso-control en las que tanto madre como padre participaron y que corresponden a 170 observaciones de casos y controles vecinos (85 parejas) y 176 de casos y controles institucionales (88 parejas).

6.2 DISTRIBUCIÓN DE LAS VARIABLES DE EMPAREJAMIENTO

La distribución de las variables independientes que fueron controladas durante la etapa del diseño puede ser observada en la tabla 9. En total, 78 (91,7%) parejas casos-controles del vecindario y 85 (96,6%) parejas casos-controles institucionales fueron del mismo sexo; en ambas combinaciones, estas diferencias no fueron significativas (prueba de McNemar ($\chi^2_{MN(1)}=0,14$; p exacta=1,0 y $\chi^2_{MN(1)}=0,33$; p exacta=1,0; respectivamente). En el Hospital Simón Bolívar sólo un caso podía ser

incluido pero correspondía a un paciente que había sido diagnosticado y tratado en el Instituto Nacional de Cancerología y se analizó como perteneciente a esta institución. La mediana global de la diferencia absoluta de edad fue de 1,12 años ($q_1=0,52$ - $q_3=1,91$) entre casos y controles del vecindario y de 1,28 años ($q_1=0,75$ - $q_3=2,18$) entre casos y controles institucionales. Al comparar entre instituciones, las medianas de la diferencia absoluta de edad no fueron estadísticamente diferentes entre casos y controles del vecindario ($\chi^2_{\text{prueba de mediana(pm,3)}}=4,39$; $p=0,22$), ni entre casos y controles institucionales ($\chi^2_{\text{pm(3)}}=0,07$; $p=0,99$).

Tabla 9. Distribución de las variables de emparejamiento de los menores casos y control para las parejas en las que participaron ambos progenitores.

Variable de emparejamiento	modelo 1				modelo 2			
	caso		control vecindario		caso		control	instituto
	n	%	n	%	n	%	n	%
Sexo								
Masculino	47	55,3	46	54,1	48	54,6	49	55,7
Femenino	38	44,7	39	45,9	40	45,4	39	44,3
Institución								
HURGV	18	21,2	18	21,2	17	19,3	17	19,3
INC	49	57,7	49	57,7	55	62,5	55	62,5
COJ/HUSI	7	8,2	7	8,2	8	9,1	8	9,1
ISS	11	12,9	11	12,9	8	9,1	8	9,1
HSB (excluido)	—	—	—	—	—	—	—	—
Municipio de procedencia								
Á. M. de B/manga	18	21,1	18	21,1	17	19,3	17	19,3
Bogotá-Soacha	63	74,1	63	74,1	68	77,3	68	77,3
Otros C/marca	2	2,4	2	2,4	0	0,0	0	0,0
Boyacá	2	2,4	2	2,4	3	3,4	3	3,4
Diferencia absoluta de edad caso-control (años del menor, por pareja)								
0,0 - 0,4		20		23,5		11		12,5
0,5 - 0,9		20		23,5		21		23,9
1,0 - 1,9		28		33,0		28		31,8
2,0 - 2,9		7		8,2		16		18,2
3,0 - 4,7		10		11,8		12		13,6

Abreviaturas: HURGV=Hospital Ramón González Valencia, HUSI= Hospital Universitario San Ignacio, INC= Instituto Nacional de Cancerología, HSB=Hospital Simón Bolívar, ISS= Clínica Del Niño.

6.3 DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS BIVARIADO DE LAS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

6.3.1 Parentesco No se encontraron diferencias significativas cuando se analizó este antecedente entre casos y controles del vecindario ($\chi^2_{MN(1)}=3,57$; p exacta=0,125), ni entre casos y controles institucionales ($\chi^2_{MN(1)}=0,50$; p exacta=0,726). Los siguientes términos fueron mencionados por los entrevistados: primos, primos en primer grado, primos en segundo grado, primos en tercer grado, familiares lejanos y primos hermanos.

6.3.2 Edad materna y paterna durante el nacimiento del menor *a. en el análisis de casos y controles del vecindario:* las edades paternas tanto en casos (edad media=31,9 años; IC95%:29,8-33,9) como en controles (edad media=31,3 años; IC95%:29,8-33,9) fueron mayores que las del grupo materno correspondiente (edad media=27,3 años; IC95%: 25,8-28,8 en madres casos y edad media=26,7 años; IC95%: 25,4-28,0 en madres control) siendo ambas comparaciones estadísticamente significativas (*prueba t pareada*, $t_{par(84)}=5,30$; $p<0,0001$ entre los casos y $t_{par(84)}=6,84$; $p<0,0001$ entre los controles). Sin embargo, al realizar la comparación entre madres caso y control ($t_{par(84)}=0,63$; $p=0,527$) o padres caso y control ($t_{par(84)}=0,49$; $p=0,624$) no existieron estas diferencias; *b. en el análisis de casos y controles institucionales:* un comportamiento similar a lo anterior fue observado al hacer esta comparación, las edades medias paternas (31,4 y 30,1 años, respectivamente) fueron mayores que las

maternas del mismo grupo (26,8 y 26,5 años, respectivamente), pero no hubo diferencias significativas al evaluar entre edades medias de madres caso y control ($t_{\text{par}(87)}=0,33$; $p=0,739$) ni edades medianas de padres caso y control ($Z_{\text{Signo Rango}} - \text{Wilcoxon}=0,291$; $p=0,7708$).

6.3.3 Número de años de estudio aprobados por la madre y el padre hasta el nacimiento del menor *a. en el análisis de casos y controles del vecindario:* las medias de escolaridad en años fueron de 7,9 (IC95%:7,0-8,7) en madres caso, de 7,6 (IC95%:6,8-8,4) en padres caso, de 8,4 (IC95%:7,7-9,0) en madres control y de 8,4 (IC95%:7,5-9,2) en padres control. No hubo diferencias significativas al comparar la escolaridad entre padres y madres del mismo grupo ($t_{\text{par}(84)}= -0,71$; $p=0,4790$ entre los casos y $t_{\text{par}(84)}=0,03$; $p=0,975$ entre los controles), ni entre madres caso y control ($t_{\text{par}(84)}= -1,01$; $p=0,314$) o padres caso y control ($t_{\text{par}(84)}= -1,37$; $p=0,173$). *b. en el análisis de casos y controles institucionales:* las medias de escolaridad materna fueron de 7,6 años en casos y 8,7 en controles ($t_{\text{par}(87)}= -1,74$; $p=0,085$), mientras que las paternas fueron de 7,6 y 9,2 ($t_{\text{par}(87)}= -2,77$; $p=0,006$), respectivamente. La distribución absoluta y porcentual de algunas características sociodemográficas maternas y paternas durante diferentes etapas del desarrollo del menor según su estado de caso o control, los valores de celdas internas y su asociación bivariado con leucemia linfoblástica aguda pueden observarse en la tabla 10.

Tabla 10. Distribución absoluta y porcentual de las características sociodemográficas maternas y paternas durante diferentes etapas del desarrollo del menor seleccionado según el estado de caso y tipo de control, valores de celdas internas y su asociación con leucemia linfoblástica aguda. Análisis bivariado con regresión logística condicional. Colombia, 2000-2005.

Exposición materna o paterna	modelo 1							modelo 2						
	caso		control vecindario		(n=85 parejas) celdas internas	OR	P	caso		control institucional		(n=88 parejas) celdas internas	OR	P
	n	%	n	%				n	%					
Exposición materna														
Edad al nacer el menor (años)														
Menor de 35	71	83,5	75	88,2	3-11-7-64	1,00	_____	73	83,0	79	89,8	2-13-7-66	1,00	_____
35 o más	14	16,5	10	11,8		1,57	0,350	15	17,0	9	10,2		1,85	0,187
Estrato residencial más frecuente antes de la concepción del menor ⁽¹⁾														
Bajo	60	70,6	58	68,2	46-14-12-13	1,00	_____	63	71,6	51	58,0	38-25-13-12	1,00	_____
Alto	25	29,4	27	31,8		1,16	0,695	25	28,4	37	42,0		1,92	0,056
Zona de residencia más frecuente antes de la concepción del menor														
Sólo urbana	77	90,6	80	94,1	72-5-8-0	1,00	_____	81	92,0	80	90,9	75-6-5-2	1,00	_____
Alguna rural	8	9,4	5	5,9		0,62	0,410	7	8,0	8	9,1		1,20	0,763
Años de estudio al nacer el menor: completos y aprobados														
0 – 5	32	37,7	23	27,1	Anexo C	1,00	_____	35	39,8	25	28,4	Anexo C	1,00	_____
6 – 11	42	49,4	56	65,8		0,49	0,065	42	47,7	45	51,1		0,64	0,217
12 y más	11	12,9	6	7,1		1,41	0,594	11	12,5	18	20,5		0,43	0,075
Exposición paterna														
Edad al nacer el menor (años)														
Menor de 35	56	65,9	55	64,7	14-15-16-40	1,00	_____	61	69,3	64	72,7	4-23-20-41	1,00	_____
35 o más	29	34,1	30	35,3		0,93	0,857	27	30,7	24	27,3		1,15	0,648
Estrato residencial más frecuente antes de la concepción del menor ⁽¹⁾														
Bajo	57	67,1	58	68,2	46-11-12-16	1,00	_____	57	64,8	54	61,4	34-23-20-11	1,00	_____
Alto	28	32,9	27	31,8		0,91	0,835	31	35,2	34	38,6		1,15	0,648
Zona de residencia más frecuente antes de la concepción del menor														
Sólo urbana	74	87,1	78	91,8	69-5-9-2	1,00	_____	76	86,4	76	86,4	66-10-10-2	1,00	_____
Alguna rural	11	12,9	7	8,2		0,55	0,292	12	13,6	12	13,6		1,00	1,000
Años de estudio al nacer el menor: completos y aprobados														
0 – 5	29	34,1	27	31,8	Anexo C	1,00	_____	27	30,7	23	26,1	Anexo C	1,00	_____
6 – 11	44	51,8	45	52,9		0,90	0,774	50	56,8	45	51,2		0,87	0,692
12 y más	12	14,1	13	15,3		0,85	0,749	11	12,5	20	22,7		0,44	0,105

(1) en el grupo denominado “bajo” son incluidos los residentes de los niveles socioeconómicos uno, dos y los del área rural.

6.4 DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS BIVARIADO DE LAS CONDICIONES CLÍNICAS MATERNAS Y SU CONSUMO DE MEDICAMENTOS ANTES DEL NACIMIENTO DEL MENOR

6.4.1 En la etapa preconcepcional En general, la prevalencia de las enfermedades maternas fue menor del 10% durante esta etapa. Las entidades más frecuentes por grupo de comparación, exceptuando la variable combinada “alguna infección”, fueron la infección urinaria en madres de casos y las alergias en las madres de ambos tipos de controles. Los medicamentos formulados o empíricos de mayor consumo fueron: los anti-inflamatorios no esteroides y las aguas de hierbas (medicina casera) en madres de menores casos, las aguas caseras y los anti-inflamatorios no esteroides en controles institucionales y el acetaminofén y las aguas caseras en controles vecinos. La tabla 11 muestra los odds ratio condicionales bivariados, además de sus valores p y distribución de celdas internas.

6.4.2 En la etapa prenatal La prevalencia de las enfermedades maternas y de consumo de medicamentos más frecuentes durante el embarazo, los valores de celdas internas y su asociación bivariado con leucemia linfoblástica aguda pueden observarse en la tabla 12. Las demás categorías de enfermedades y medicamentos no mostraron asociación estadística, ni criterios de introducción al modelamiento logístico condicional.

Tabla 11. Distribución absoluta y porcentual de las características clínicas maternas y de su consumo de medicamentos durante los 24 meses anteriores a la concepción del menor seleccionado según el estado de caso y tipo de control, valores de celdas internas y su asociación con leucemia linfoblástica aguda. Análisis bivariado con regresión logística condicional. Colombia, 2000-2005. ⁽¹⁾

Exposición materna	modelo 1							modelo 2						
	caso		control vecindario		(n=85 parejas) celdas internas	OR	P	caso		control institucional		(n=88 parejas) celdas internas	OR	P
	n	%	n	%				n	%	n	%			
Antecedente de enfermedades														
Enfermedad renal														
No	77	90,6	81	95,3	1-7-3-74	1,00	_____	78	88,6	83	94,3	1-9-4-74	1,00	_____
Sí	8	9,4	4	4,7		2,33	0,220	10	11,4	5	5,7		2,25	0,177
Alergias														
No	81	95,3	80	94,1	0-4-5-76	1,00	_____	83	94,3	77	87,5	0-5-11-72	1,00	_____
Sí	4	4,7	5	5,9		0,80	0,739	5	5,7	11	12,5		0,45	0,144
Infecciones														
Ninguna	73	85,9	79	92,9	1-11-5-68	1,00	_____	74	84,1	78	88,6	2-12-8-66	1,00	_____
Cualquier foco	12	14,1	6	7,1		2,20	0,144	14	15,9	10	11,8		1,50	0,374
Consumo de medicamentos														
Sulfato ferroso														
No consumió	70	83,3	72	84,7	1-13-12-58	1,00	_____	74	85,1	69	81,2	5-8-11-60	1,00	_____
Alguna vez	14	16,7	13	15,3		1,08	0,842	13	14,9	16	18,8		0,72	0,493
Vitaminas														
No consumió	70	83,3	72	84,7	3-11-10-60	1,00	_____	72	82,8	68	77,3	3-12-17-55	1,00	_____
Alguna vez	14	16,7	13	15,3		1,10	0,827	15	17,2	20	22,7		0,70	0,356
Aguas de hierbas														
No consumió	36	42,4	38	45,8	31-17-14-21	1,00	_____	39	44,3	36	41,4	29-20-22-16	1,00	_____
Alguna vez	49	57,6	45	54,2		1,21	0,591	49	55,7	51	58,6		0,90	0,758
Ampicilina														
No consumió	59	70,2	61	72,6	8-17-14-44	1,00	_____	59	67,8	61	70,9	6-22-19-38	1,00	_____
Alguna vez	25	29,8	23	27,4		1,21	0,591	28	32,2	25	29,1		1,15	0,640
Antialérgicos														
No consumió	75	88,2	74	88,1	2-8-8-66	1,00	_____	76	86,4	71	81,6	4-8-12-63	1,00	_____
Alguna vez	10	11,8	10	11,9		1,00	1,000	12	13,6	16	18,4		0,66	0,374
Anti-inflamatorios no esteroides														
No consumió	30	35,7	32	38,6	32-20-18-12	1,00	_____	29	33,3	37	42,5	32-25-17-12	1,00	_____
Alguna vez	54	64,3	51	61,4		1,11	0,746	58	66,7	50	57,5		1,47	0,220
Acetaminofén														
No consumió	42	49,4	33	40,2	24-17-25-16	1,00	_____	43	48,9	40	46,0	27-17-20-23	1,00	_____
Alguna vez	43	50,6	49	59,8		0,68	0,220	45	51,1	47	54,0		0,85	0,622

(1) Las sumas menores a (n) indican que algunas madres no recordaron haber estado expuestas a ese factor.

Tabla 12. Distribución absoluta y porcentual de las características clínicas maternas, antecedente de ecografías y de consumo de medicamentos durante la gestación del menor seleccionado según el estado de caso y tipo de control, valores de celdas internas y su asociación con leucemia linfoblástica aguda. Análisis bivariado con regresión logística condicional. Colombia, 2000-2005. ⁽¹⁾

Exposición materna	modelo 1							modelo 2						
	caso		control vecindario		(n=85 parejas) celdas internas	OR	P	caso		control institucional		(n=88 parejas)		
	n	%	n	%				n	%	n	%	celdas internas	OR	P
Antecedente de enfermedades														
Amenaza de aborto														
No	75	88,2	74	87,1	1-9-10-65	1,00	_____	77	87,5	73	83,0	1-10-14-63	1,00	_____
Sí	10	11,8	11	12,9		0,90	0,819	11	12,5	15	17,0		0,71	0,416
Infección urinaria														
No	66	78,6	70	82,4	3-15-11-55	1,00	_____	68	77,3	67	76,1	3-17-18-50	1,00	_____
Sí	18	21,4	15	17,6		1,36	0,435	20	22,7	21	23,9		0,94	0,866
Hipertensión del embarazo														
No	73	85,9	77	90,6	1-11-7-66	1,00	_____	77	87,5	77	87,5	2-9-9-68	1,00	_____
Sí	12	14,1	8	9,4		1,57	0,350	11	12,5	11	12,5		1,00	1,000
Uso de ecografías														
Ninguna	20	23,5	13	15,3	58-7-14-6	1,00	_____	21	24,1	15	17,4	55-10-15-5	1,00	_____
Alguna	65	76,5	72	84,7		0,50	0,134	66	75,9	71	82,6		0,66	0,321
Consumo de medicamentos														
Sulfato ferroso														
No consumió	40	47,1	41	48,2	18-27-26-14	1,00	_____	44	50,0	40	46,0	21-23-26-17	1,00	_____
Alguna vez	45	52,9	44	51,8		1,03	0,891	44	50,0	47	54,0		0,88	0,668
Vitaminas														
No consumió	63	74,1	56	66,7	6-16-22-40	1,00	_____	64	72,7	62	72,9	5-19-18-43	1,00	_____
Alguna vez	22	25,9	28	33,3		0,72	0,332	24	27,3	23	27,1		1,05	0,869
Aguas de hierbas														
No consumió	44	52,4	50	61,7	16-22-15-27	1,00	_____	46	52,9	49	56,3	17-23-20-26	1,00	_____
Alguna vez	40	47,6	31	38,3		1,46	0,253	41	47,1	38	43,7		1,15	0,648
Ampicilina														
No consumió	76	89,4	79	92,9	0-9-6-70	1,00	_____	77	87,5	76	86,4	2-9-10-67	1,00	_____
Alguna vez	9	10,6	6	7,1		1,50	0,442	11	12,5	12	13,6		0,90	0,819
Anti-inflamatorios no esteroides														
No consumió	75	90,4	76	90,5	1-7-5-69	1,00	_____	77	89,5	77	90,8	1-7-7-70	1,00	_____
Alguna vez	8	9,6	8	9,5		1,40	0,566	9	10,5	8	9,2		1,00	1,000
Acetaminofén														
No consumió	62	73,8	58	69,9	7-15-18-42	1,00	_____	65	74,7	65	73,9	6-16-16-49	1,00	_____
Alguna vez	22	26,2	25	30,1		0,83	0,602	22	25,3	23	26,1		1,00	1,000

(1) Las sumas menores a (n) indican que algunas madres no recordaron haber estado expuestas a ese factor.

6.5 DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS BIVARIADO DE LAS CONDICIONES CLÍNICAS PATERNAS Y SU CONSUMO DE MEDICAMENTOS DURANTE LA ETAPA PRECONCEPCIONAL DEL MENOR

Exceptuando a la variable modificada “alguna infección”, las prevalencias de enfermedades durante este periodo fueron inferiores al 5% durante la comparación de los casos y sus dos tipos de control. De manera similar, existió una tendencia al no consumo de medicamentos. La prevalencia de las condiciones clínicas paternas más relevantes, los valores de celdas internas y su asociación bivariada con LLA, para ambas comparaciones caso-control, se observan en la tabla 13.

6.6 DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS BIVARIADO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL MENOR DESDE SU NACIMIENTO HASTA LA EDAD DE INTERÉS

6.6.1 En el análisis de casos y controles del vecindario La proporción de nacimientos por cesárea fue la misma en casos y controles; hubo una mayor proporción puntual de recién nacidos postérmino, de mayor talla y de mayor peso en casos que en controles, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. La duración media de la lactancia materna fue significativamente mayor entre casos que entre controles (19,7 y 15,2 meses, respectivamente; $t_{\text{par}(84)}=1,91$; $p=0,029$); siendo los controles quienes recibieron más frecuentemente leche materna durante 6 a 11 meses y tuvieron enfermedades y hospitalizaciones en menor proporción;

6.6.2 En el análisis de casos y controles institucionales De manera similar al análisis anterior, la duración media de la lactancia materna fue significativamente mayor entre casos que entre controles (20,1 y 11,9 meses, respectivamente; $t_{\text{par}(87)}=3,68$; $p=0,0002$).

La tabla 14 muestra la distribución absoluta y porcentual de estas características del menor, valores de celdas internas y asociación bivariada con LLA para ambas comparaciones caso-control.

Tabla 13. Distribución absoluta y porcentual de las características clínicas paternas, antecedente de radiografías diagnósticas y de su consumo de medicamentos durante los 24 meses anteriores a la concepción del menor seleccionado según el estado de caso y tipo de control, valores de celdas internas y su asociación con leucemia linfoblástica aguda. Análisis bivariado con regresión logística condicional. Colombia, 2000-2005. ⁽¹⁾

Exposición paterna	modelo 1							modelo 2						
	caso		control vecindario		(n=85 parejas)			caso		control institucional		(n=88 parejas)		
	n	%	n	%	celdas internas	OR	P	n	%	n	%	celdas internas	OR	P
Antecedente de enfermedades														
Infecciones														
Ninguna	75	88,2	78	91,8	1-9-6-69	1,00	_____	75	85,2	76	86,4	6-7-6-69	1,00	_____
Cualquier foco	10	11,8	7	8,2		1,50	0,442	13	14,8	12	13,6		1,16	0,782
Uso de radiografías diagnósticas														
Ninguna	64	75,3	66	78,6	6-15-12-51	1,00	_____	67	77,0	67	79,8	4-15-12-52	1,00	_____
Alguna	21	24,7	18	21,4		1,25	0,565	20	23,0	17	20,2		1,25	0,565
Consumo de medicamentos														
Vitaminas														
No consumió	65	77,4	72	84,7	2-17-11-54	1,00	_____	69	79,3	70	81,4	3-15-13-54	1,00	_____
Alguna vez	19	22,6	13	15,3		1,54	0,261	18	20,7	16	18,6		1,15	0,706
Aguas de hierbas														
No consumió	40	47,6	43	51,2	23-20-18-22	1,00	_____	46	52,9	42	50,0	22-18-19-24	1,00	_____
Alguna vez	44	52,4	41	48,8		1,11	0,746	41	47,1	42	50,0		0,94	0,869
Ampicilina														
No consumió	62	72,9	64	76,2	6-17-14-47	1,00	_____	60	69,0	55	64,7	10-17-19-38	1,00	_____
Alguna vez	23	27,1	20	23,8		1,21	0,591	27	31,0	30	35,3		0,89	0,739
Antialérgicos														
No consumió	70	82,4	80	95,2	3-11-1-69	1,00	_____	71	80,7	74	87,1	3-13-8-61	1,00	_____
Alguna vez	15	17,6	4	4,8		11,00	0,022	17	19,3	11	12,9		1,62	0,280
Anti-inflamatorios no esteroides														
No consumió	39	48,2	31	36,9	30-12-22-16	1,00	_____	35	42,2	35	42,2	27-19-17-15	1,00	_____
Alguna vez	42	51,8	53	63,1		0,54	0,091	48	57,8	48	57,8		1,11	0,739
Acetaminofén														
No consumió	55	66,3	49	59,8	14-14-19-33	1,00	_____	56	65,1	46	53,5	14-15-26-29	1,00	_____
Alguna vez	28	33,7	33	40,2		0,73	0,386	30	34,9	40	46,5		0,57	0,090
Antidiarreicos														
No consumió	76	90,5	79	92,1	3-5-3-73	1,00	_____	80	92,0	78	89,7	0-7-9-70	1,00	_____
Alguna vez	8	9,5	6	7,1		1,66	0,484	7	8,0	9	10,3		0,77	0,618

(1) Las sumas menores a (n) indican que algunos padres no recordaron haber estado expuestos a ese factor.

Tabla 14. Distribución absoluta y porcentual de las características del menor al nacer, tiempo de lactancia, antecedentes de enfermedad y uso de radiografías diagnósticas hasta la edad de interés según el estado de caso y tipo de control, valores de celdas internas y su asociación con leucemia linfoblástica aguda. Análisis bivariado con regresión logística condicional. Colombia, 2000-2005. ⁽¹⁾

Exposición del menor	modelo 1							modelo 2						
	caso		control vecindario		(n=85 parejas) celdas internas	OR	P	caso		control institucional		(n=88 parejas) celdas internas	OR	P
	n	%	n	%				n	%	n	%			
Parto y periparto														
Tipo de parto														
Vaginal	61	71,8	61	71,8	6-18-18-43	1,00	_____	65	73,9	61	69,3	9-14-18-47	1,00	_____
Cesárea	24	28,2	24	28,2		1,00	1,000	23	26,1	27	30,7		0,77	0,481
Edad gestacional														
Prematuro	9	10,6	13	15,3	Anexo C	1,00	_____	9	10,2	14	15,9	Anexo C	1,00	_____
A término	69	81,2	69	81,2		1,45	0,445	71	80,7	67	76,1		1,54	0,309
Postérmino	7	8,2	3	3,5		3,16	0,151	8	9,1	6	8,0		1,78	0,422
Peso al nacer (en gramos)														
Menor a 2500	10	11,8	10	12,1	Anexo C	1,00	_____	10	11,4	9	10,2	Anexo C	1,00	_____
2500-3999	63	74,1	68	81,9		0,84	0,734	67	76,1	75	85,2		0,79	0,627
4000 y más	12	14,1	5	6,0		2,41	0,208	11	12,5	4	4,6		2,75	0,186
Talla (centímetros)														
Menor a 47cm	9	10,6	11	13,1	Anexo C	1,00	_____	9	10,2	11	12,5	Anexo C	1,00	_____
47-54	66	77,6	68	80,9		1,33	0,540	69	78,4	73	82,9		1,15	0,752
55 y más	10	11,8	5	6,0		2,61	0,171	10	11,4	4	4,6		4,55	0,089
Tiempo de lactancia (meses)														
0/18 y más	48	56,4	37	43,5	Anexo C	1,00	_____	52	59,1	27	30,7	Anexo C	1,00	_____
1-5	17	20,0	15	17,7		0,83	0,652	17	19,3	26	29,6		0,34	0,007
6-11	10	11,8	22	25,9		0,36	0,023	9	10,2	22	25,0		0,16	0,001
12-17	10	11,8	11	12,9		0,70	0,504	10	11,4	13	14,7		0,29	0,021
Antecedente de enfermedades														
General														
Ninguna	47	56,0	52	61,2	11-26-22-25	1,00	_____	35	39,8	57	64,8	21-17-32-18	1,00	_____
Alguna	37	44,0	33	38,8		1,18	0,564	53	60,2	31	35,2		0,53	0,035
Infecciones														
Ninguna	58	68,2	62	72,9	5-22-18-40	1,00	_____	61	69,3	47	53,4	11-16-30-31	1,00	_____
Cualquier foco	27	31,8	23	27,1		1,22	0,528	27	30,7	41	46,6		0,53	0,042
Uso de radiografías diagnósticas														
Ninguna	52	62,6	49	42,4	13-18-23-29	1,00	_____	55	63,2	50	57,5	13-19-23-31	1,00	_____
Alguna	31	37,4	36	57,6		0,78	0,436	32	36,8	37	42,5		0,82	0,538

(1) Las sumas menores a (n) indican que algunas madres no recordaron la exposición respectiva en sus hijos.

6.7 DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS BIVARIADO DEL CONSUMO MATERNO Y PATERNO DE DERIVADOS DEL TABACO, ALCOHOL Y DROGAS Y EXPOSICIÓN PASIVA A CIGARRILLO POR EL MENOR

6.7.1 En el análisis de casos y controles del vecindario Sólo el tabaquismo activo del padre antes de la concepción y el tabaquismo pasivo de la madre durante el embarazo mostraron una asociación estadística significativa. Aunque el 94,1% de las madres y el 100% de los padres informaron haber ingerido bebidas alcohólicas alguna vez en su vida, sus prevalencias de consumo durante los dos años anteriores a la concepción fueron de 69,4% (n=118) y 95,3% (n=162), respectivamente; y de 31,2% (n=53) en madres durante la gestación; observándose una mayor prevalencia de consumo en casos que en controles durante la etapa preconcepcional, pero similar entre madres caso y control durante el embarazo. No hubo asociaciones significativas en cuanto al consumo de bebidas alcohólicas por parte de los progenitores en las etapas previas al nacimiento del menor, ni en el consumo activo o pasivo de drogas psicoactivas. Después del parto, la mitad de los menores casos y el 38,8% de los controles estuvieron afectados por la exposición pasiva a tabaquismo en algún momento de su vida, aunque esta diferencia no fue significativa (celdas pareadas: 16-25-15-26; $\chi^2_{MN(1)}=2,50$; $p=0,1138$). Las madres que refirieron consumo pasivo de drogas durante la etapa preconcepcional informaron haber estado expuestas a sólo marihuana (n=8; 88,9%) y a marihuana con otra droga mencionada como “perica” (n=1; 11,1%), mientras que los padres informaron exposición pasiva a sólo marihuana (n=20; 71,4%), sólo bazuco (n=1;

3,6%), marihuana y bazuco (n=4; 14,3%), marihuana y cocaína (n=2; 7,1%) y bazuco y cocaína (n=1, 3,6%). Durante el embarazo, la exposición pasiva fue debida a sólo bazuco (n=1; 12,5%), sólo cocaína (n=1; 12,5%), sólo marihuana (n=4; 50,0%), marihuana y bazuco (n=4; 50,0%) y a marihuana y perica (n=1; 12,5%). Aunque existía una prevalencia global de consumo de drogas psicoactivas en la vida del 2,4% (n=4) en las madres y del 22,4% (n=38) en los padres, no hubo consumo activo de drogas psicoactivas por las madres antes de la concepción, aunque una (1,2%) madre caso informó que durante el embarazo había consumido coca y otra droga cuyo nombre no recordó, mientras que sólo cuatro (4,7%) papás casos y dos (2,4%) de controles informaron el consumo de marihuana durante los 24 meses previos a la concepción (prevalencia de consumo de drogas en padres del 3,5%). El consumo pasivo de drogas de la madre durante el embarazo no fue diferente entre casos y controles (5,9% vs. 3,6%; celdas pareadas: 0-5-3-76; $\chi^2_{MN(1)} = 0,50$, p exacta= 0,7266).

6.7.2 En el análisis de casos y controles institucionales Exceptuando a la exposición pasiva del menor a derivados del tabaco durante algún momento entre el nacimiento y la edad de interés (celdas pareadas: 20-28-14-24; $\chi^2_{MN(1)} = 4,67$; p= 0,0308; dos madres casos no recordaron exposición), no se encontraron asociaciones significativas entre la exposición paterna o materna a estos factores y el riesgo de LLA. En la tabla 15 se observan la asociación entre LLA y las exposiciones paternas y maternas a estos factores para cada tipo de control, además de los valores de celdas y de p.

Tabla 15. Distribución absoluta y porcentual de la exposición materna y paterna a tabaquismo, consumo de alcohol y drogas psicoactivas durante las etapas anteriores al nacimiento del menor seleccionado según su estado de caso y tipo de control, valores de celdas internas y asociación con leucemia linfoblástica aguda. Análisis bivariado con regresión logística condicional. Colombia, 2000-2005. ⁽¹⁾

Exposición materna y paterna	modelo 1							modelo 2						
	caso		control vecindario		(n=85 parejas) celdas internas	OR	P	caso		control institucional		(n=88 parejas) celdas internas	OR	P
	n	%	n	%				n	%	n	%			
Etapla preconcepcional (24 meses antes de la concepción)														
Tabaquismo pasivo materno														
No	32	37,6	44	51,8	20-33-21-11	1,00	_____	31	35,2	37	42,5	34-23-16-14	1,00	_____
Alguna vez	53	62,4	41	48,2		1,57	0,105	57	64,8	50	57,5		1,43	0,265
Tabaquismo pasivo paterno														
No	21	24,7	28	32,9	43-21-14-7	1,00	_____	21	23,9	23	26,4	48-18-16-5	1,00	_____
Alguna vez	64	75,3	57	67,1		1,50	0,240	67	76,1	64	73,6		1,12	0,732
Tabaquismo activo materno														
No	66	77,6	68	80,0	6-13-11-55	1,00	_____	70	79,6	69	78,4	4-14-15-55	1,00	_____
Alguna vez	19	22,4	17	20,0		1,18	0,683	18	20,4	19	21,6		0,93	0,853
Tabaquismo activo paterno														
No	35	41,2	50	58,8	19-31-16-19	1,00	_____	34	38,6	38	43,2	27-27-23-11	1,00	_____
Alguna vez	50	58,8	35	41,2		1,93	0,032	54	61,4	50	56,8		1,17	0,572
Consumo de bebidas alcohólicas por la madre														
No	58	68,2	60	70,6	44-14-16-11	1,00	_____	26	29,6	22	25,0	45-17-21-5	1,00	_____
Alguna vez	27	31,8	25	29,4		0,87	0,715	62	70,4	66	75,0		0,80	0,517
Consumo de bebidas alcohólicas por el padre														
No	2	2,4	6	7,1	77-6-2-0	1,00	_____	1	1,1	2	2,3	85-2-1-0	1,00	_____
Alguna vez	83	97,6	79	92,9		3,00	0,178	87	98,9	86	97,7		2,00	0,571
Consumo pasivo de drogas por el padre														
No	72	84,7	70	82,4	2-11-13-59	1,00	_____	70	79,6	66	75,0	4-14-18-52	1,00	_____
Alguna vez	13	15,3	15	17,6		0,84	0,683	18	20,4	22	25,0		0,77	0,481
Etapla prenatal (exposiciones de la madre)														
Tabaquismo pasivo														
No	44	51,8	59	69,4	11-30-15-29	1,00	_____	42	47,7	50	56,8	23-23-15-27	1,00	_____
Alguna vez	41	48,2	26	30,6		2,00	0,028	46	52,3	38	43,2		1,53	0,198
Tabaquismo activo materno														
No	78	91,8	79	92,9	0-7-6-72	1,00	_____	81	92,0	83	94,3	0-7-5-76	1,00	_____
Alguna vez	7	8,2	6	7,1		1,16	0,782	7	8,0	5	5,7		1,40	0,566
Consumo de bebidas alcohólicas														
No	59	69,4	58	68,2	7-19-20-39	1,00	_____	62	70,4	60	68,2	6-20-22-40	1,00	_____
Alguna vez	26	30,6	27	31,8		0,95	0,873	26	29,6	28	31,8		0,90	0,758

(1) Las sumas menores a (n) indican que algunas madres o algunos padres no recordaron haber estado expuestos a ese factor.

6.8 DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS BIVARIADO DE LAS VIVIENDAS EN LAS ETAPAS DE INTERÉS

En las tablas 16-18 se muestran algunas características sociodemográficas y del entorno de las viviendas, así como el antecedente de uso o almacenamiento de algún producto químico en su interior. Las exposiciones de las madres y de los padres a grupos, subgrupos y agentes químicos, físicos o biológicos específicos y que se originaron en su trabajo en negocios ubicados dentro de estas viviendas *fueron analizadas en forma combinada* con las exposiciones debidas a trabajo fuera de casa y se muestran en una sección posterior. Durante el análisis bivariado, no hubo diferencias significativas entre la exposición materna y paterna a estos factores durante la etapa preconcepcional en ninguna de las dos comparaciones (Tabla 16). El uso o almacenamiento de agentes químicos en las viviendas maternas durante la etapa prenatal mostró una asociación significativa con el riesgo de LLA durante el análisis entre casos y controles del vecindario, pero esta asociación no fue evidente al comparar con controles institucionales (Tabla 17). Si mientras la madre estaba embarazada vivió más frecuentemente en estratos uno, dos o en el área rural también se aumentaba el riesgo de LLA en su hijo de manera significativa (análisis bivariado con controles institucionales). No se observaron asociaciones significativas entre LLA y las características de las viviendas del menor (Tabla 18).

Tabla 16. Distribución absoluta y porcentual de las exposiciones maternas y paternas a factores externos e internos de sus viviendas durante la etapa preconcepcional del menor seleccionado según el estado de caso y tipo de control, valores de celdas internas y su asociación con leucemia linfoblástica aguda. Análisis bivariado con regresión logística condicional. Colombia, 2000-2005. ⁽¹⁾

Exposición materna y paterna	modelo 1							modelo 2						
	caso		control vecindario		(n=85 parejas)			caso		control institucional		(n=88 parejas)		
	n	%	n	%	celdas internas	OR	P	n	%	n	%	celdas internas	OR	P
Exposición materna en viviendas														
Zonas agrícolas														
En ninguna	70	82,4	76	89,4	2-13-7-63	1,00		72	81,8	77	87,5	2-14-9-63	1,00	
En alguna	15	17,6	9	10,6		1,85	0,187	16	18,2	11	12,5		1,55	0,301
Torres de alta tensión														
En ninguna	79	92,9	81	95,3	0-6-4-75	1,00		80	90,9	82	93,2	0-8-6-74	1,00	
En alguna	6	7,1	4	4,7		1,50	0,530	8	9,1	6	6,8		1,33	0,594
Transformadores														
En ninguna	45	55,6	45	54,9	22-13-13-30	1,00		42	50,0	51	60,7	15-23-16-26	1,00	
En alguna	36	44,4	37	45,1		1,00	1,000	42	50,0	33	39,3		1,43	0,265
Estaciones de gasolina														
En ninguna	75	88,2	74	87,1	0-10-11-64	1,00		74	84,1	77	87,5	1-13-10-64	1,00	
En alguna	10	11,8	11	12,9		0,90	0,827	14	15,9	11	12,5		1,30	0,533
Almacenamiento de agentes químicos dentro de las viviendas														
En ninguna	53	62,4	64	75,3	7-25-14-39	1,00		53	60,2	56	64,4	12-22-19-34	1,00	
En alguna	32	37,6	21	24,7		1,78	0,082	35	39,8	31	35,6		1,15	0,640
Exposición paterna en viviendas														
Zonas agrícolas														
En ninguna	73	85,9	73	85,9	3-9-9-64	1,00		74	84,1	73	83,0	2-12-13-61	1,00	
En alguna	12	14,1	12	14,1		1,00	1,000	14	15,9	15	17,0		0,92	0,842
Torres de alta tensión														
En ninguna	80	94,1	73	85,9	2-3-10-70	1,00		79	89,8	79	89,8	0-9-9-70	1,00	
En alguna	5	5,9	12	14,1		0,30	0,067	9	10,2	9	10,2		1,00	1,000
Transformadores														
En ninguna	40	47,6	42	50,0	24-19-18-22	1,00		38	43,2	34	38,6	33-17-21-17	1,00	
En alguna	44	52,4	42	50,0		1,05	0,869	50	56,8	54	61,4		0,80	0,517
Estaciones de gasolina														
En ninguna	72	84,7	74	87,1	2-11-9-63	1,00		71	80,7	71	80,7	1-16-16-55	1,00	
En alguna	13	15,3	11	12,9		1,22	0,655	17	19,3	17	19,3		1,00	1,000
Almacenamiento de agentes químicos dentro de las viviendas														
En ninguna	68	80,0	66	77,6	5-12-14-54	1,00		72	81,8	62	70,4	3-13-23-49	1,00	
En alguna	17	20,0	19	22,4		0,85	0,695	16	18,2	26	29,6		0,56	0,100

(1) Las sumas menores a (n) indican que algunas madres o algunos padres no recordaron haber estado expuestos a ese factor.

Tabla 17. Distribución absoluta y porcentual de las características sociodemográficas y otros factores de las viviendas maternas durante la gestación del menor seleccionado según el estado de caso y tipo de control, valores de celdas internas y asociación con leucemia linfoblástica aguda. Análisis bivariado con regresión logística condicional. Colombia, 2000-2005. ⁽¹⁾

Exposición materna	modelo 1							modelo 2						
	caso		control		vecindario (n=85 parejas)			caso		control		institucional (n=88 parejas)		
	n	%	n	%	celdas internas	OR	P	n	%	n	%	celdas internas	OR	P
Estrato residencial más frecuente ⁽²⁾														
Alto	25	29,4	31	36,5	45-15-9-16	1,00	_____	27	30,7	41	46,6	35-26-12-15	1,00	_____
Bajo	60	70,6	54	63,5		1,66	0,226	61	69,3	47	53,4		2,16	0,027
Zona de residencia														
Sólo urbana	78	91,8	77	90,6	70-8-7-0	1,00	_____	79	89,8	81	92,0	75-4-6-3	1,00	_____
Alguna rural	7	8,2	8	9,4		1,14	0,796	9	10,2	7	8,0		0,66	0,530
Zonas agrícolas														
En ninguna	74	87,1	79	92,9	0-11-6-68	1,00	_____	74	84,1	80	90,9	2-12-6-68	1,00	_____
En alguna	11	12,9	6	7,1		1,83	0,232	14	15,9	8	8,1		2,00	0,166
Torres de alta tensión														
En ninguna	79	94,0	80	94,1	0-5-5-74	1,00	_____	80	92,0	82	93,2	0-7-6-74	1,00	_____
En alguna	5	6,0	5	5,9		1,00	1,000	7	8,0	6	6,8		1,16	0,782
Transformadores														
En ninguna	49	60,5	52	61,9	15-17-16-32	1,00	_____	47	56,0	46	55,4	17-15-18-29	1,00	_____
En alguna	32	39,5	32	38,1		1,06	0,862	37	44,0	37	44,6		0,83	0,602
Estaciones de gasolina														
En ninguna	77	91,7	79	92,9	0-7-6-71	1,00	_____	78	89,7	77	87,5	1-8-10-68	1,00	_____
En alguna	7	8,3	6	7,1		1,16	0,782	9	10,3	11	12,5		0,80	0,638
Almacenamiento de agentes químicos en vivienda														
En ninguna	61	71,8	73	85,9	2-22-10-51	1,00	_____	60	68,2	60	69,0	12-15-15-45	1,00	_____
En alguna	24	28,2	12	14,1		2,20	0,039	28	31,8	27	31,0		1,00	1,000

(1) Las sumas menores a (n) indican que algunas madres no recordaron haber estado expuestas a ese factor; (2) en el grupo denominado “bajo” son incluidas las residentes de los niveles socioeconómicos uno, dos y los del área rural.

Tabla 18. Distribución absoluta y porcentual de las características sociodemográficas y otros factores de las viviendas del menor hasta la edad de interés según el estado de caso y tipo de control, valores de celdas internas y asociación con leucemia linfoblástica aguda. Análisis bivariado con regresión logística condicional. Colombia, 2000-2005. ⁽¹⁾

Exposición del menor	modelo 1							modelo 2						
	caso		control		vecindario (n=85 parejas)			caso		control		institucional (n=88 parejas)		
	n	%	n	%	celdas internas	OR	P	n	%	n	%	celdas internas	OR	P
Estrato residencial más frecuente ⁽²⁾														
Alto	26	30,6	30	35,3	49-10-6-20	1,00	_____	30	34,1	40	45,4	33-25-15-15	1,00	_____
Bajo	59	69,4	55	64,7		1,66	0,323	58	65,9	48	54,6		1,66	0,118
Zona de residencia más frecuente														
Sólo urbana	75	88,2	76	89,4	68- 7-8-2	1,00	_____	78	88,6	81	92,0	72-6-9-1	1,00	_____
Alguna rural	10	11,8	9	10,6		0,87	0,796	10	11,4	7	8,0		0,66	0,442
Zonas agrícolas														
En ninguna	69	81,2	74	87,1	4-12-7-62	1,00	_____	70	79,6	76	86,4	4-14-8-62	1,00	_____
En alguna	16	18,8	11	12,9		1,71	0,257	18	20,4	12	13,6		1,75	0,207
Torres de alta tensión														
En ninguna	77	90,6	80	94,1	2-6-3-74	1,00	_____	76	86,4	82	93,2	0-12-6-70	1,00	_____
En alguna	8	9,4	5	5,9		2,00	0,327	12	13,6	6	6,8		2,00	0,166
Transformadores														
En ninguna	40	47,6	43	50,6	27-17-15-25	1,00	_____	39	44,3	43	48,9	28-21-17-22	1,00	_____
En alguna	44	52,4	42	49,4		1,13	0,724	49	55,7	45	51,1		1,23	0,517
Estaciones de gasolina														
En ninguna	74	87,1	70	87,4	3-8-12-62	1,00	_____	77	87,5	75	85,2	1-10-12-65	1,00	_____
En alguna	11	12,9	15	17,6		0,66	0,374	11	12,5	13	14,8		0,83	0,670
Almacenamiento de agentes químicos en vivienda														
En ninguna	57	67,1	67	87,8	9-19-9-48	1,00	_____	58	65,9	62	70,4	10-20-16-42	1,00	_____
En alguna	28	32,9	18	21,2		2,11	0,065	30	34,1	26	29,6		1,25	0,506

(1) Las sumas menores a (n) indican que algunas madres no recordaron la presencia de ese factor en las viviendas del menor; (2) en el grupo denominado “bajo” son incluidos los niveles socioeconómicos uno, dos y los del área rural.

6.9 DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS BIVARIADO DE LAS EXPOSICIONES LABORALES MATERNA Y PATERNA A GRUPOS DE AGENTES SEGÚN ACTIVIDAD ECONÓMICA PRINCIPAL

En esta sección se muestran las frecuencias de exposición laboral a grupos y subgrupos de agentes a los que estuvieron expuestos madres y padres del menor seleccionado en las dos etapas previas a su nacimiento. Las exposiciones por trabajo en negocios caseros fueron combinadas con las exposiciones por trabajo fuera de casa. En las tablas 19 y 20 pueden observarse las frecuencias de exposición materna y paterna a grupos de agentes durante la etapa preconcepcional y en la tabla 21, la exposición de la madre a estos mismos grupos de agentes durante el embarazo de interés, con sus respectivos valores de celdas interiores, odds ratio bivariado y valores de p . La exposición laboral a agentes biológicos y a fármacos fue muy baja en ambas etapas y hubo parejas completas sin exposición. La prevalencia de exposición materna al grupo de hidrocarburos fue mayor en casos que en ambos tipos de controles durante la etapa preconcepcional, aunque se encontró una diferencia estadísticamente significativa sólo durante el análisis casos-controles del vecindario ($p=0,0039$). Se observó una correlación elevada en la exposición a los grupos hidrocarburos, compuestos orgánicos e inorgánicos. Las exposiciones a los grupos de madera y agentes físicos mostraron asociación significativa o cercana a la significación durante la etapa preconcepcional cuando se analizaron las parejas casos-controles vecinos, pero esta asociación no fue observada con los controles institucionales.

Tabla 19. Distribución absoluta y porcentual de la exposición laboral materna a grupos de agentes durante la etapa preconcepcional del menor seleccionado según el estado de caso y tipo de control, valores de celdas internas y asociación con leucemia linfoblástica aguda. Análisis bivariado con regresión logística condicional. Colombia, 2000-2005. ⁽¹⁾

Exposición materna	modelo 1							modelo 2						
	caso		control vecindario (n=85 parejas)					caso		control institucional (n=88 parejas)				
	n	%	n	%	celdas internas	OR	P	n	%	n	%	celdas internas	OR	P
Agentes biológicos														
No expuesta	80	94,1	81	95,3	2-3-2-78	1,00	_____	85	96,6	83	94,3	0-3-5-80	1,00	_____
Expuesta	5	5,9	4	4,7		1,50	0,647	3	3,4	5	5,7		0,60	0,484
Agentes físicos														
No expuesta	55	64,7	70	82,4	8-22-7-48	1,00	_____	57	64,8	59	67,0	12-19-17-40	1,00	_____
Expuesta	30	35,3	15	17,6		3,14	0,008	31	35,2	29	33,0		1,11	0,739
Compuestos orgánicos														
No expuesta	54	63,5	69	81,2	10-21-6-48	1,00	_____	56	63,6	59	67,0	12-20-17-39	1,00	_____
Expuesta	31	36,5	16	18,8		3,50	0,007	32	36,4	29	33,0		1,17	0,622
Fármacos														
No expuesta	84	98,8	82	96,5	1-0-2-82	1,00	_____	88	100,0	83	94,3	0-0-5-83	1,00	_____
Expuesta	1	1,2	3	3,5		_____	_____	0	0,0	5	5,7		_____	_____
Hidrocarburos														
No expuesta	54	63,5	69	81,2	10-21-6-48	1,00	_____	56	63,6	59	67,0	12-20-17-39	1,00	_____
Expuesta	31	36,5	16	18,8		3,50	0,007	32	36,4	29	33,0		1,17	0,622
Compuestos inorgánicos														
No expuesta	54	63,5	69	81,2	10-21-6-48	1,00	_____	56	63,6	59	67,0	12-20-17-39	1,00	_____
Expuesta	31	36,5	16	18,8		3,50	0,007	32	36,4	29	33,0		1,17	0,622
Madera														
No expuesta	59	69,4	71	83,5	7-19-7-52	1,00	_____	62	70,4	61	69,3	10-16-17-45	1,00	_____
Expuesta	26	30,6	14	16,5		2,71	0,024	26	29,6	27	30,7		0,94	0,862

(1) los grupos de agentes fueron definidos por medio de una matriz de exposición laboral construida con la información de la actividad económica principal de las empresas en las que laboró la madre y teniendo en cuenta a los agentes 1 y 2A de la clasificación de carcinogenicidad de la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés).

Tabla 20. Distribución absoluta y porcentual de la exposición laboral paterna a grupos de agentes durante la etapa preconcepcional del menor seleccionado según el estado de caso y tipo de control, valores de celdas internas y asociación con leucemia linfoblástica aguda. Análisis bivariado con regresión logística condicional. Colombia, 2000-2005. ⁽¹⁾

Exposición paterna	modelo 1							modelo 2						
	caso		control vecindario (n=85 parejas)					caso		control institucional (n=88 parejas)				
	n	%	n	%	celdas internas	OR	P	n	%	n	%	celdas internas	OR	P
Agentes biológicos														
No expuesto	81	95,3	82	96,5	0-4-3-78	1,00	_____	85	96,6	79	89,8	0-3-9-76	1,00	_____
Expuesto	4	4,7	3	3,5		1,33	0,706	3	3,4	9	10,2		0,33	0,099
Agentes físicos														
No expuesto	41	48,2	52	61,2	19-25-14-27	1,00	_____	44	50,0	43	48,9	21-23-24-20	1,00	_____
Expuesto	44	51,8	33	38,8		1,78	0,082	44	50,0	45	51,1		0,95	
Compuestos orgánicos														
No expuesto	38	44,7	43	50,6	27-20-15-23	1,00	_____	39	44,3	40	45,4	24-25-24-15	1,00	_____
Expuesto	47	55,3	42	49,4		1,33	0,400	49	55,7	48	54,6		1,04	
Fármacos														
No expuesto	85	100,0	84	98,8	0-0-1-84	1,00	_____	88	100,0	85	96,6	0-0-3-85	1,00	_____
Expuesto	0	0,0	1	1,2		_____	_____	0	0,0	3	3,4		_____	_____
Hidrocarburos														
No expuesto	32	37,6	40	47,1	31-22-14-18	1,00	_____	32	36,4	39	44,3	27-29-22-10	1,00	_____
Expuesto	53	62,4	45	52,9		1,57	0,186	56	63,6	49	55,7		1,31	0,329
Compuestos inorgánicos														
No expuesto	32	37,6	40	47,1	31-22-14-18	1,00	_____	32	36,4	39	44,3	27-29-22-10	1,00	_____
Expuesto	53	62,4	45	52,9		1,57	0,186	56	63,6	49	55,7		1,31	0,329
Madera														
No expuesto	45	52,9	59	69,4	12-28-14-31	1,00	_____	50	56,8	48	54,6	19-19-21-29	1,00	_____
Expuesto	40	47,1	26	30,6		2,00	0,034	38	43,2	40	45,4		0,90	0,752

(1) los grupos de agentes fueron definidos por medio de una matriz de exposición laboral construida con la información de la actividad económica principal de las empresas en las que laboró el padre y teniendo en cuenta a los agentes 1 y 2A de la clasificación de carcinogenicidad de la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés).

Tabla 21. Distribución absoluta y porcentual de la exposición laboral materna a grupos de agentes durante la etapa prenatal del menor seleccionado según el estado de caso y tipo de control, valores de celdas internas y asociación con leucemia linfoblástica aguda. Análisis bivariado con regresión logística condicional. Colombia, 2000-2005. ⁽¹⁾

Exposición materna	modelo 1							modelo 2						
	caso		control vecindario (n=85 parejas)					caso		control institucional (n=88 parejas)				
	n	%	n	%	celdas internas	OR	P	n	%	n	%	celdas internas	OR	P
Agentes biológicos														
No expuesta	81	95,3	81	95,3	1-3-3-78	1,00	_____	86	97,7	83	94,3	0-2-5-81	1,00	_____
Expuesta	4	4,7	4	4,7		1,00	1,000	2	2,3	5	5,7		0,40	0,273
Agentes físicos														
No expuesta	63	74,1	70	82,4	6-16-9-54	1,00	_____	68	77,3	63	71,6	6-14-19-49	1,00	_____
Expuesta	22	25,9	15	17,6		1,77	0,167	20	22,7	25	28,4		0,73	0,368
Compuestos orgánicos														
No expuesta	61	71,8	70	82,4	7-17-8-53	1,00	_____	67	76,1	63	71,6	6-15-19-48	1,00	_____
Expuesta	24	28,2	15	17,6		2,12	0,079	21	23,9	25	28,4		0,78	0,494
Fármacos														
No expuesta	83	97,6	83	97,6	0-2-2-81	1,00	_____	87	98,9	83	94,3	0-1-5-82	1,00	_____
Expuesta	2	2,4	2	2,4		1,00	1,000	1	1,1	5	5,7		0,20	0,142
Hidrocarburos														
No expuesta	61	71,8	70	82,4	7-17-8-53	1,00	_____	67	76,1	63	71,6	6-15-19-48	1,00	_____
Expuesta	24	28,2	15	17,6		2,12	0,079	21	23,9	25	28,4		0,78	0,494
Compuestos inorgánicos														
No expuesta	61	71,8	70	82,4	7-17-8-53	1,00	_____	67	76,1	63	71,6	6-15-19-48	1,00	_____
Expuesta	24	28,2	15	17,6		2,12	0,079	21	23,9	25	28,4		0,78	0,494
Madera														
No expuesta	65	67,5	71	83,5	5-15-9-56	1,00	_____	71	80,7	63	71,6	6-11-19-52	1,00	_____
Expuesta	20	23,5	14	16,5		1,66	0,226	17	19,3	25	28,4		0,57	0,149

(1) los grupos de agentes fueron definidos por medio de una matriz de exposición laboral construida con la información de la actividad económica principal de las empresas en las que laboró la madre y teniendo en cuenta a los agentes 1 y 2A de la clasificación de carcinogenicidad de la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés).

6.10 DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS BIVARIADO DE LAS EXPOSICIONES LABORALES MATERNA Y PATERNA A SUBGRUPOS Y AGENTES ESPECÍFICOS DE HIDROCARBUROS

6.10.1 En el análisis de casos y controles del vecindario De manera similar a la comparación de grupos de compuestos, se encontró que entre algunos agentes y subgrupos de hidrocarburos existía una correlación alta. No obstante, sólo existieron asociaciones estadísticamente significativas entre LLA y la exposición laboral materna a los subgrupos aceites minerales, alifáticos y aromáticos y a los agentes tricloroetileno, benceno, óxido de etileno y humo de la combustión diesel (tabla 22) y en la exposición paterna al grupo aceites minerales y a los agentes 1,3 butadieno y tricloroetileno durante la etapa preconcepcional (tabla 23).

Durante el embarazo no se observaron asociaciones significativas entre las exposiciones maternas a estos agentes y el riesgo bivariado de LLA en sus hijos menores de 15 años (tabla 24). La exposición a tetracloroetileno afectó a 31 (36,5%) madres caso y 16 (18,8%) madres control ($p=0,0039$), igual a lo que se observó con el tricloroetileno; y a 53 (62,4%) padres caso y 45 (52,9%) padres control durante el periodo preconcepcional, pero esta diferencia no fue significativa (celdas: 31-22-14-18; $\chi^2_{MN}=1,78_{(1)}$; $p=0,1824$).

Tabla 22. Distribución absoluta y porcentual de la exposición laboral materna a subgrupos y agentes clasificados como hidrocarburos durante la etapa preconcepcional del menor seleccionado según el estado de caso y tipo de control, valores de celdas internas y asociación con leucemia linfoblástica aguda. Análisis bivariado con regresión logística condicional. Colombia, 2000-2005. ⁽¹⁾

Exposición materna	modelo 1							modelo 2						
	caso		control vecindario		(n=85 parejas) celdas internas	OR	P	caso		control institucional		(n=88 parejas) celdas internas	OR	P
	n	%	n	%				n	%	n	%			
Aceites minerales														
No expuesta	55	64,7	70	82,4	8-22-7-48	1,00		58	65,9	60	68,2	11-19-17-41	1,00	
Expuesta	30	35,3	15	17,6		3,14	0,008	30	34,1	28	31,8		1,11	0,739
Alifáticos														
No expuesta	54	63,5	69	81,2	10-21-6-48	1,00		56	63,6	59	67,0	12-20-17-39	1,00	
Expuesta	31	36,5	16	18,8		3,50	0,007	32	36,4	29	33,0		1,17	0,622
1,3 butadieno														
No expuesta	75	88,2	80	94,1	2-8-3-72	1,00		80	90,9	79	89,2	0-8-9-71	1,00	
Expuesta	10	11,8	5	5,9		2,66	0,147	8	9,1	9	10,2		0,88	0,808
Tricloroetileno														
No expuesta	54	63,5	69	81,2	10-21-6-48	1,00		56	63,6	59	67,0	12-20-17-39	1,00	
Expuesta	31	36,5	16	18,8		3,50	0,007	32	36,4	29	33,0		1,17	0,622
Amidas														
No expuesta	71	83,5	76	89,4	3-11-6-65	1,00		76	86,4	73	83,0	1-11-14-62	1,00	
Expuesta	14	16,5	9	10,6		1,83	0,232	12	13,6	15	17,0		0,78	0,549
Aromáticos														
No expuesta	54	63,5	69	81,2	10-21-6-48	1,00		56	63,6	60	68,2	12-20-16-40	1,00	
Expuesta	31	36,5	16	18,8		3,50	0,007	32	36,4	28	31,8		1,25	0,506
Benceno														
No expuesta	55	64,7	69	81,2	9-21-7-48	1,00		58	65,9	62	70,4	10-20-16-42	1,00	
Expuesta	30	35,3	16	18,8		3,00	0,012	30	34,1	26	29,6		1,25	0,556
Oxido de etileno														
No expuesta	57	67,1	70	82,4	8-20-7-50	1,00		60	68,2	63	71,6	9-19-16-44	1,00	
Expuesta	28	32,9	15	17,6		2,85	0,017	28	31,6	25	28,4		1,18	0,613
Combustión diesel														
No expuesta	54	63,5	70	82,4	9-22-6-48	1,00		57	64,8	62	70,4	11-20-15-42	1,00	
Expuesta	31	36,5	15	17,6		3,66	0,005	31	35,2	26	29,6		1,33	0,400

(1) los subgrupos y agentes específicos fueron definidos por medio de una matriz de exposición laboral construida con la información de la actividad económica principal de las empresas en las que laboró la madre y teniendo en cuenta a los agentes 1 y 2A de la clasificación de carcinogenicidad de la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés).

Tabla 23. Distribución absoluta y porcentual de la exposición laboral paterna a subgrupos y agentes clasificados como hidrocarburos durante la etapa preconcepcional del menor seleccionado según el estado de caso y tipo de control, valores de celdas internas y asociación con leucemia linfoblástica aguda. Análisis bivariado con regresión logística condicional. Colombia, 2000-2005. ⁽¹⁾

Exposición paterna	modelo 1							modelo 2						
	caso		control vecindario		(n=85 parejas) celdas internas	OR	P	caso		control institucional		(n=88 parejas) celdas internas	OR	P
	n	%	n	%				n	%	n	%			
Aceites minerales														
No expuesto	34	40,0	49	57,6	23-28-13-21	1,00		35	39,8	42	47,7	25-28-21-14	1,00	
Expuesto	51	60,0	36	42,4		2,15	0,022	53	60,2	46	52,3		1,33	0,319
Alifáticos														
No expuesto	32	37,6	40	47,1	31-22-14-18	1,00		32	36,4	39	44,3	27-29-22-10	1,00	
Expuesto	53	62,4	45	52,9		1,57	0,186	56	63,6	49	55,7		1,31	0,329
1,3 butadieno														
No expuesto	61	71,8	72	84,7	3-21-10-51	1,00		65	73,9	68	77,3	7-16-13-52	1,00	
Expuesto	24	28,2	13	15,3		2,10	0,053	23	26,1	20	22,7		1,23	0,578
Tricloroetileno														
No expuesto	33	38,8	48	56,5	24-28-13-20	1,00		34	38,6	41	46,6	27-27-20-14	1,00	
Expuesto	52	61,2	37	43,5		2,15	0,022	54	61,4	47	53,4		1,35	0,309
Amidas														
No expuesto	67	78,8	74	87,1	3-15-8-59	1,00		69	78,4	71	80,7	2-17-15-54	1,00	
Expuesto	18	21,1	11	12,9		1,87	0,151	19	21,6	17	19,3		1,13	0,724
Aromáticos														
No expuesto	32	37,6	40	47,1	31-22-14-18	1,00		32	36,4	39	44,3	27-29-22-10	1,00	
Expuesto	53	62,4	45	52,9		1,57	0,186	56	63,6	49	55,7		1,31	0,329
Benceno														
No expuesto	51	60,0	60	70,6	10-24-15-36	1,00		53	60,2	49	55,7	14-21-25-28	1,00	
Expuesto	34	40,0	25	29,4		1,60	0,153	35	39,8	39	44,3		0,84	0,556
Oxido de etileno														
No expuesto	53	62,4	53	62,4	13-19-19-34	1,00		55	62,5	51	58,0	15-18-22-33	1,00	
Expuesto	32	37,6	32	37,6		1,00	1,000	33	37,5	37	42,0		0,81	0,528
Combustión diesel														
No expuesto	36	42,4	40	47,1	28-21-17-19	1,00		36	40,9	40	45,4	23-29-25-11	1,00	
Expuesto	49	57,6	45	52,9		1,23	0,517	52	59,1	48	54,6		1,16	0,587

(1) los subgrupos y agentes específicos fueron definidos por medio de una matriz de exposición laboral construida con la información de la actividad económica principal de las empresas en las que laboró el padre y teniendo en cuenta a los agentes 1 y 2A de la clasificación de carcinogenicidad de la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés).

Tabla 24. Distribución absoluta y porcentual de la exposición laboral materna a subgrupos y agentes clasificados como hidrocarburos durante la etapa prenatal del menor seleccionado según el estado de caso y tipo de control, valores de celdas internas y asociación con leucemia linfoblástica aguda. Análisis bivariado con regresión logística condicional. Colombia, 2000-2005. ⁽¹⁾

Exposición materna		modelo 1							modelo 2						
		caso		control vecindario		(n=85 parejas)			caso		control institucional		(n=88 parejas)		
		n	%	n	%	celdas internas	OR	P	n	%	n	%	celdas internas	OR	P
Aceites minerales															
No expuesta		63	74,1	70	82,4	6-16-9-54	1,00	_____	68	77,3	63	71,6	6-14-19-49	1,00	_____
Expuesta		22	25,9	15	17,6		1,77	0,167	20	22,7	25	28,4		0,73	0,386
Alifáticos															
No expuesta		61	71,8	70	82,4	7-17-8-53	1,00	_____	67	76,1	63	71,6	6-15-19-48	1,00	_____
Expuesta		24	28,2	15	17,6		2,12	0,079	21	23,9	25	28,4		0,78	0,494
Tricloroetileno-Tetracloroetileno (por separado)															
No expuesta		61	71,8	70	82,4	7-17-8-53	1,00	_____	67	76,1	63	71,6	6-15-19-48	1,00	_____
Expuesta		24	28,2	15	17,6		2,12	0,079	21	23,9	25	28,4		0,78	0,494
Amidas															
No expuesta		77	90,6	76	89,4	1-7-8-69	1,00	_____	83	94,3	73	83,0	1-4-14-69	1,00	_____
Expuesta		8	9,4	9	10,6		0,87	0,796	5	5,7	15	17,0		0,28	0,027
Aromáticos															
No expuesta		61	71,8	70	82,4	7-17-8-53	1,00	_____	67	76,1	63	71,6	6-15-19-48	1,00	_____
Expuesta		24	28,2	15	17,6		2,12	0,079	21	23,9	25	28,4		0,78	0,494
Benceno															
No expuesta		62	72,9	70	82,4	6-17-9-53	1,00	_____	68	77,3	65	73,9	6-14-17-51	1,00	_____
Expuesta		23	27,1	15	17,6		1,88	0,123	20	22,7	23	26,1		0,82	0,591
Oxido de etileno															
No expuesta		64	75,3	70	82,4	6-15-9-55	1,00	_____	69	78,4	65	73,9	5-14-18-51	1,00	_____
Expuesta		21	24,7	15	17,6		1,66	0,226	19	21,6	23	26,1		0,77	0,481
Alquitrán															
No expuesta		82	96,5	81	95,3	0-3-4-78	1,00	_____	86	97,7	80	90,9	1-1-7-79	1,00	_____
Expuesta		3	3,5	4	4,7		0,75	0,706	2	2,3	8	9,1		0,14	0,069
Combustión diesel															
No expuesta		63	74,1	71	83,5	5-17-9-54	1,00	_____	69	78,4	64	72,7	6-13-18-51	1,00	_____
Expuesta		22	25,9	14	16,5		1,88	0,123	19	21,6	24	27,3		0,72	0,371

(1) los subgrupos y agentes específicos fueron definidos por medio de una matriz de exposición laboral construida con la información de la actividad económica principal de las empresas en las que laboró la madre y teniendo en cuenta a los agentes 1 y 2A de la clasificación de carcinogenicidad de la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés).

Otros agentes del grupo hidrocarburos que no tuvieron significación estadística entre casos y controles durante la etapa preconcepcional fueron *el alquitrán* con cuatro (4,7%) madres caso y tres (3,5%) madres control expuestas (celdas: 1-3-2-79; $\chi^2=0,20_{(1)}$; $p=1,0000$) y con 18(21,2%) padres caso y 12 (14,1%) padres control expuestos.

6.10.2 En el análisis de casos y controles institucionales No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre LLA y la exposición laboral materna y paterna a los subgrupos y agentes específicos de hidrocarburos. Durante el embarazo se observaron odds ratio bivariados con tendencia a ser menores de 1,0 pero ninguna asociación fue significativa o fueron eliminados durante el modelamiento. Las tablas 22 a 24 también muestran las asociaciones no ajustadas de estas características con LLA.

6.11 PROCESO DE MODELAMIENTO INCLUYENDO EXPOSICIONES DURANTE LAS ETAPAS DE INTERÉS

Durante el proceso de modelamiento se utilizó como variable explicatoria, para ambas comparaciones casos-controles, a la exposición laboral materna y paterna al grupo de hidrocarburos durante la etapa preconcepcional. La tabla 25 muestra el cambio producido en los riesgos condicionales de las categorías de exposición a hidrocarburos 1 y 2a, luego de ajustar por algunas variables seleccionadas en el paso anterior (aquellas con valores p menores a 0,25 o de importancia biológica).

Tabla 25. Cambio porcentual en la asociación entre la leucemia linfoblástica aguda en menores de 15 años y la exposición preconcepcional a hidrocarburos⁽¹⁾. Proceso de selección de la primera variable de confusión potencial que ingresa al modelamiento. Hallazgos con algunas variables que cumplieron criterios iniciales en ambas comparaciones caso-control. Análisis multivariado usando regresión logística condicional. Colombia, 2000-2005.⁽²⁾

Exposición	OR modelo 1							OR modelo 2						
	caso y control vecindario (n=85 parejas)							caso y control institucional (n=88 parejas)						
	Sólo padre (%c)	Sólo madre(%c)	ambos (%c)	[%cga]				Sólo padre (%c)	Sólo madre(%c)	ambos (%c)	[%cga]			
Valor basal														
<i>Bivariado (LLA-HCO)</i>	1,48	_____	3,95	_____	4,18	_____	_____	2,43	_____	4,26	_____	1,58	_____	_____
Variable de confusión potencial														
<i>Edad materna al nacimiento</i>	1,82	(23,0)	4,34	(9,9)	6,02	(44,0)	[25,6]	2,65	(9,1)	4,36	(2,3)	1,55	(1,9-)	[4,4]
<i>Antecedente materno de enfermedad renal antes de la concepción</i>	1,44	(2,7-)	3,68	(6,8-)	4,12	(1,4-)	[3,6]	2,59	(6,6)	4,81	(12,9)	1,73	(9,5)	[9,7]
<i>Duración de lactancia</i>	1,33	(10,1-)	3,37	(14,7-)	3,86	(7,7-)	[10,8]	2,41	(0,8-)	6,14	(44,1)	1,89	(19,6)	[21,5]
<i>Tabaquismo pasivo materno durante el embarazo</i>	1,76	(18,9)	5,82	(47,3)	6,11	(46,2)	[37,5]	2,42	(0,4-)	4,16	(2,3-)	1,56	(1,2-)	[1,3]
<i>Estrato socioeconómico materno más frecuente durante el embarazo</i>	1,42	(4,1-)	5,82	(47,3)	6,55	(56,7)	[34,7]	2,40	(1,2-)	4,86	(14,1)	1,69	(7,0)	[7,4]
<i>Cercanía de la vivienda materna a zonas agrícolas durante el embarazo</i>	1,50	(1,4)	3,56	(9,9-)	4,34	(3,8)	[5,0]	2,49	(2,5)	4,03	(5,4-)	1,72	(8,9)	[5,6]

(1) la variable hidrocarburos fue definida por medio de una matriz de exposición laboral construida con la información de la actividad económica principal de las empresas en las que laboraron la madre y el padre y teniendo en cuenta a los agentes 1 y 2A de la clasificación de carcinogenicidad de la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés); (2) las variables mostradas cumplieron los criterios iniciales de selección para ambos modelos; (%c): indica el porcentaje de cambio del odds ratio condicional entre LLA e hidrocarburos en la categoría correspondiente; [%cga]: indica el cambio porcentual global (promedio), en cifras absolutas, en el odds ratio condicional para todas las categorías de la hipótesis "exposición a hidrocarburos durante la etapa preconcepcional".

6.12 MODELOS FINALES Y EVALUACIÓN DE LA BONDAD DE AJUSTE

Los resultados del modelamiento multivariado mostraron que las variables seleccionadas en los modelos finales fueron diferentes para cada comparación caso-control.

6.12.1 En el análisis de casos y controles del vecindario En los menores de este estudio, los factores que alteraron la probabilidad de adquirir leucemia linfoblástica aguda antes de cumplir los 15 años de vida fueron: 1. *la exposición preconcepcional a hidrocarburos*: se observó que el mayor riesgo lo aportaba la exposición materna, tanto de forma aislada como unida a la exposición paterna; 2. *el tabaquismo activo preconcepcional de uno o ambos progenitores*: un análisis por separado mostró que el efecto era principalmente por tabaquismo activo del padre; 3. *el estrato residencial materno más frecuente durante la gestación*: el riesgo fue mayor en aquellos clasificados en estrato bajo, y; 4. *la edad materna durante el nacimiento de su hijo seleccionado*: a mayor edad de la madre, el riesgo de LLA en sus hijos es mayor. La tabla 26 muestra las variables seleccionadas en este modelo final con sus respectivos odds ratio ajustados e intervalos de confianza al 95%.

La estadística G (LR test) muestra que el modelo final es significativamente mejor que el modelo basal que contiene sólo la constante ($D_{(85; \text{intercepto})}=117,8$, $D_{(79; \text{completo})}=91,8$; $LR \chi^2_{(6)}=26,02$; $p=0,0002$) y también es mejor que el modelo inicial que contiene únicamente a la constante y a la variable explicatoria ($D_{(82;$

intercepto+hidrocarburos)=108,1; $D_{(79; \text{completo})}=91,8$; $LR \chi^2_{(3)}=16,29$; $p=0,0009$). La prueba de puntaje ($ST_{(6)}=22,84$; $p=0,0009$) y de Wald ($W_{(6)}=17,52$; $p=0,075$) también mostraron que los coeficientes de una o más de las variables seleccionadas en el modelo final tienen coeficientes que son significativamente diferentes de su valor nulo (cero).

Tabla 26. Factores que alteran el riesgo de *leucemia linfoblástica aguda antes de los 15 años de vida* en forma independiente. Análisis multivariado usando regresión logística condicional. Comparación de casos y controles del vecindario. Colombia, 2000-2005.^a

Característica	OR	IC95%
<i>Exposición a hidrocarburos (preconcepcional) ^b</i>		
Ni madre, ni padre	1,00	-----
Sólo padre	1,66	0,64-4,28
Sólo madre	6,33	1,41-28,31
Ambos	13,47	3,31-54,71
<i>Tabaquismo activo (preconcepcional)</i>		
Ni madre, ni padre	1,00	-----
Alguno o ambos	2,63	1,24-5,56
<i>Estrato residencial materno (prenatal)</i>		
Alto	1,00	-----
Bajo ^c	3,53	1,22-10,21
<i>Edad de la madre (al nacimiento de interés)</i>		
Menor de 35	1,00	-----
35 y más	3,72	1,13-12,29

a. se informan los valores odds ratio ajustados (OR) e intervalo de confianza al 95%; b. análisis de los resultados de la matriz de exposición laboral según actividad económica principal y clasificación de carcinogenicidad 1 y 2A de la IARC; c. en este grupo se incluyen a los residentes en los niveles 1, 2 y del área rural.

Las figuras 2 a 5 muestran una observación que tiene deltas Deviance y Chi cuadrado lejanas al resto de las observaciones, sin embargo, hay otras dos que, aunque con diferencias menores, comparten estas características y cuyos valores π también son menores a 0,20. Estos hallazgos corresponden a los pares 52, 48 y 105,

respectivamente. Las parejas con mayor $\Delta\beta$ son, en su orden, los pares 52,48, y 105, sin embargo, la mayor influencia en los estimados del efecto proviene del par 52.

Figura 2. Gráfico de ΔD (*deviance*) versus π

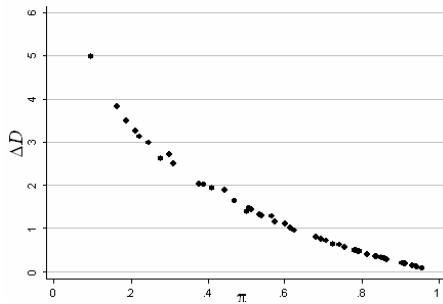


Figura 3. Gráfico de $\Delta\chi^2$ versus π

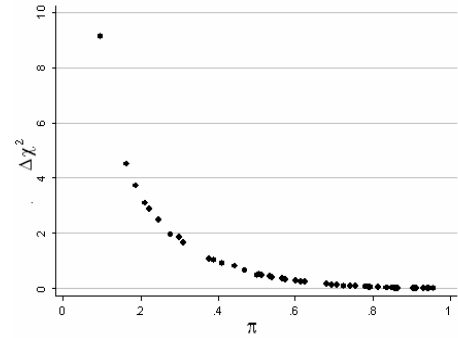


Figura 4. Gráfico de $\Delta\beta$ versus π

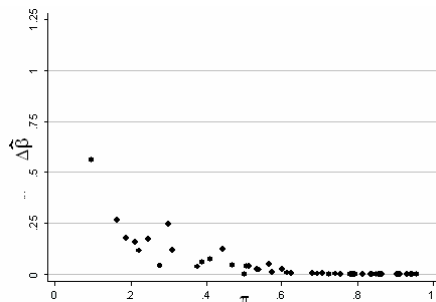
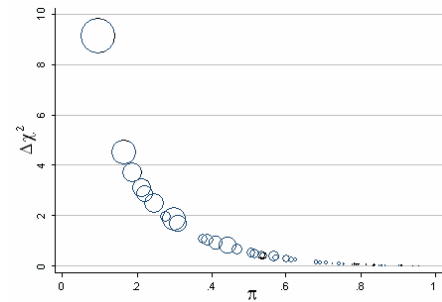


Figura 5. Gráfico de $\Delta\chi^2$ versus π con el tamaño del símbolo proporcional a $\Delta\beta$



La tabla 27 muestra el efecto puntual y el cambio porcentual de los coeficientes condicionales estimados de las variables del modelo final que fueron secundarios a la exclusión de las parejas extremas (52 y 48). Se observa que, como era aparente en las gráficas, los mayores cambios en los coeficientes se deben a la exclusión del par 52, excepto en la primera categoría. En el par 52 se observa que el menor control estuvo expuesto a hidrocarburos (ambos progenitores) y a tabaquismo activo de uno o ambos progenitores durante su etapa preconcepcional, que la

madre residió más frecuentemente en estrato bajo durante el embarazo, pero su edad era menor de 35 años al nacimiento del hijo de interés; mientras que el menor caso no tuvo exposición a hidrocarburos, ni tabaquismo, pero su madre residió en estrato bajo durante la gestación y tenía 35 o más años al nacimiento. En el par 48, el menor caso estuvo expuesto sólo a tabaquismo activo de los progenitores antes de su concepción y su control correspondiente tenía exposición a hidrocarburos proveniente de ambos padres en la misma etapa.

Tabla 27. Coeficientes de las variables del modelo final y su cambio porcentual por exclusión de parejas con valores extremos. Regresión logística condicional multivariada. Casos y controles del vecindario. Colombia, 2000-2005.

Variable	Todas las parejas	Pareja excluida					
		52	48		48 & 52		
	β_i	β_i	% c	β_i	% c	β_i	% c
Exposición preconcepcional a HCO							
Sólo padre	0,50	0,55	9,0	0,62	23,7	0,68	35,9
Sólo madre	1,84	2,09	13,5	2,07	12,4	2,38	29,3
Ambos	2,60	3,06	17,7	3,01	15,7	3,56	37,1
Tabaquismo activo ambos padres (preconcepción)	0,96	1,15	19,3	0,91	5,6-	1,11	14,9
Estrato vivienda sólo Madre (embarazo)	1,26	1,42	13,2	1,38	9,7	1,58	25,7
Edad materna (nacimiento)	1,31	1,18	10,0-	1,42	8,3	1,30	1,2-

HCO: grupo de hidrocarburos. La exclusión del par 105 cambia en más del 10% sólo el beta estimado de la categoría exposición a HCO sólo del padre.

6.12.2 En el análisis de casos y controles institucionales En esta comparación, las variables seleccionadas en el modelo final y que, por tanto, alteraron de manera independiente la probabilidad de enfermar de leucemia linfoblástica aguda antes de cumplir los 15 años fueron: 1. *la exposición preconcepcional a hidrocarburos*: se observó que el mayor riesgo lo aportaba la exposición materna; 2. *la duración de la lactancia materna*: se observó un efecto

de disminución del riesgo de LLA en aquellos menores que fueron lactados hasta sus 17 meses, pero el mayor efecto protector se observó entre los 6 y 11 meses. La tabla 28 muestra las variables seleccionadas en este modelo final con sus odds ratio condicionales ajustados e intervalos de confianza al 95% .

Tabla 28. Factores que alteran la probabilidad de enfermar de *leucemia linfoblástica aguda antes de los 15 años de vida*. Análisis multivariado usando regresión logística condicional. Comparación de casos y controles institucionales. Colombia, 2000-2005.^a

Característica	OR	IC95%
<i>Exposición a hidrocarburos (preconcepcional) ^b</i>		
Ni madre, ni padre	1,00	-----
Sólo padre	2,41	0,97-5,96
Sólo madre	6,14	1,41-26,65
Ambos	1,89	0,71-5,03
<i>Duración de lactancia materna (meses)</i>		
0/18 y más	1,00	-----
1-5	0,30	0,13-0,71
6-11	0,16	0,05-0,47
12-17	0,24	0,07-0,79

a. se informan los valores odds ratio condicionales ajustados (OR) e intervalo de confianza al 95%; b. análisis de los resultados de la matriz de exposición laboral según actividad económica principal y clasificación de carcinogenicidad 1 y 2A de la IARC.

La estadística G (LR test) muestra que el modelo final es significativamente mejor que el modelo basal que contiene sólo la constante ($D_{(87; \text{intercepto})}=121,9$; $D_{(82; \text{completo})}=97,5$; $LR \chi^2_{(6)}=24,56$; $p=0,0004$) y también es mejor que el modelo inicial que contiene únicamente a la constante y a la variable explicatoria ($D_{(85; \text{intercepto}+\text{hidrocarburos})}=114,1$; $D_{(82; \text{completo})}=97,5$; $LR \chi^2_{(3)}=16,68$; $p=0,0008$).

Las tres observaciones con π menor a 0,20 pertenecen a las parejas 48, 33 y 83. Estas también son las observaciones con los mayores valores de deltas Deviance y Chi cuadrado. No obstante, en las figuras 6 a 9 se hace evidente un punto (del par 48) que tiene las deltas Deviance y Chi cuadrado más apartadas del resto de observaciones; hallazgo que se repite en la gráfica de $\Delta\beta$ versus π , siendo la observación más influyente.

Figura 6. Gráfico de ΔD (deviance) versus π

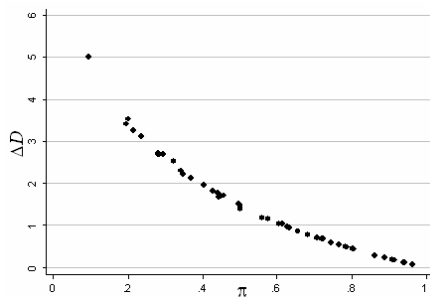


Figura 7. Gráfico de $\Delta\chi^2$ versus π

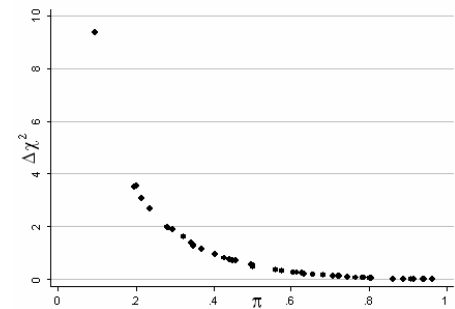


Figura 8. Gráfico de $\Delta\beta$ versus π

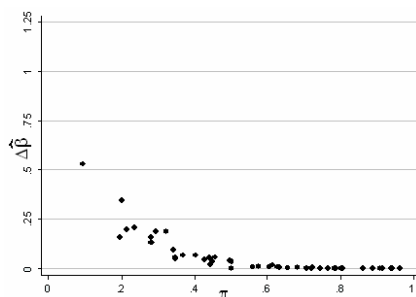
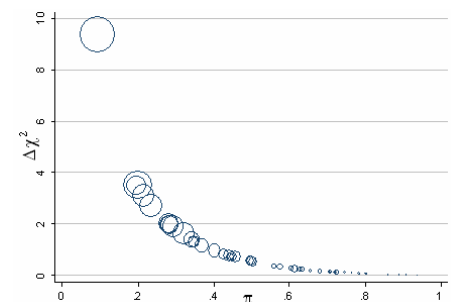


Figura 9. Gráfico de $\Delta\chi^2$ versus π con el tamaño del símbolo proporcional a $\Delta\beta$



La pareja 48 correspondió a un menor caso cuyos progenitores no estuvieron laboralmente expuestos a hidrocarburos durante la etapa preconcepcional y que tuvo una duración de lactancia entre 12 y 17 meses, mientras su control correspondiente estuvo expuestos a hidrocarburos debido al trabajo del padre durante la etapa preconcepcional, pero en lactancia fue clasificado en el grupo de

comparación (mayor riesgo) por haber recibido lactancia durante 18 meses. La pareja 33 correspondió a un menor caso con ambos progenitores expuestos a hidrocarburos durante la etapa preconcepcional y que recibió entre 12 y 17 meses de lactancia materna, mientras que su control estuvo expuesto a hidrocarburos sólo por exposición laboral de la madre, pero recibió menos de 6 meses de leche materna

La tabla 29 muestra el efecto puntual y el cambio porcentual de los coeficientes condicionales estimados de las variables del modelo final que fueron secundarios a la exclusión de las parejas extremas (48 y 33). Excepto en la categoría “exposición materna a hidrocarburos”, el mayor cambio porcentual se observó al excluir la pareja 48.

Tabla 29. Coeficientes de las variables del modelo final y su cambio porcentual por exclusión de parejas con valores extremos. Regresión logística condicional multivariada. Casos y controles institucionales. Colombia, 2000-2005.

Variable	Todas las parejas β_i	Pareja excluida					
		48		33		48 & 33	
		β_i	% c	β_i	% c	β_i	% c
Exposición preconcepcional a HCO							
Sólo padre	0,88	1,17	33,9	0,97	10,9	1,32	50,5
Sólo madre	1,81	2,11	16,4	2,20	21,2	2,61	44,1
Ambos	0,63	0,87	36,4	0,64	0,3	0,90	41,0
Duración de lactancia entre							
1-5 meses	-1,18	-1,31	10,7	-1,15	-2,7	-1,30	10,3
6-11 meses	-1,82	-1,99	9,1	-1,92	5,2	-2,14	17,6
12-17 meses	-1,39	-1,84	31,5	-1,66	18,6	-2,21	58,5

HCO: grupo de hidrocarburos.

7. DISCUSIÓN

Las variables obtenidas en los modelos finales durante la comparación de los casos de LLA con ambos tipos de control son consistentes con los hallazgos de la mayoría de los estudios que han abordado el tema y apoyan la hipótesis de esta investigación, sin embargo, dos aspectos generales deben ser considerados: *a.* que las variables que permanecieron en ambos modelos finales fueron diferentes a pesar de ser usado el mismo proceso de selección y *b.* que existió mayor similitud en las prevalencias de exposición cuando se hizo la comparación entre los casos y sus controles institucionales correspondientes, esto puede deberse a que algunas de las enfermedades de estos controles comparten sus factores de riesgo con la LLA.

Uno de los mayores retos al realizar un estudio de casos y controles es lograr la selección de un control adecuado como parte del grupo de comparación, el cual debe representar a la población fuente de los casos de forma que garantice la validez en sus resultados.⁹⁴ Aunque la selección de controles basados en la población es considerada el método ideal, también es cierto que puede existir una mayor dificultad en el recuerdo secundaria a un posible menor interés por los eventos pasados.⁹⁵ Una opción para evitar esta dificultad es utilizar controles con

⁹⁴ DOS SANTOS-SILVA I. Epidemiología del cáncer: Principios y métodos. Agencia internacional de Investigación sobre el Cáncer. Lyon, Francia 1999.

⁹⁵ WACHOLDER S, MCLAUGHLIN JK, SILVERMAN DR, et al. Selection of controls in case-control studies. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 1019-1028.

otras enfermedades que tengan pronóstico similar con lo que se presume que los entrevistados, que en este estudio fueron los progenitores del control seleccionado, realizarán un esfuerzo similar al de los casos para recordar sus exposiciones y las del menor de interés, disminuyendo así la probabilidad de sesgo de clasificación diferencial.

Debido a que uno de los objetivos planteados en este estudio era definir si los controles institucionales eran o no representativos de la población fuente, se utilizaron dos tipos de controles: aquellos provenientes del vecindario y que podrían ser considerados un sustituto conveniente de la población que origina los casos⁹⁶, en especial, cuando no existe un listado actualizado y completo de los residentes, y aquellos basados en la institución, los cuales fueron definidos como menores con tumores malignos o benignos diferentes a LLA pero que asistían al mismo hospital que atendía al menor caso.

*Infante-Rivard*⁹⁷ realizó un estudio similar explorando el efecto de utilizar controles poblacionales o institucionales y encontró que en ambos tipos de control existía una distribución similar de las características sociodemográficas a la de sus casos, sugiriendo que ambos controles provenían de la población fuente, sin embargo, había una mayor tendencia de los controles institucionales a informar

⁹⁶ ROTHMAN KJ, GREENLAND S. Case-Control studies (Ch. 7). In: Modern Epidemiology. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. 1998: 93-114.

⁹⁷ INFANTE-RIVARD C. Hospital or Population Controls for Case-Control Studies of Severe Childhood Diseases?. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 176-182.

exposición a otros factores y, por tanto, a sesgar los riesgos encontrados hacia el valor nulo, es decir, a diluir sus asociación. En la presente investigación, al realizar ambos tipos de comparaciones, tampoco existieron diferencias significativas en las variables sociodemográficas durante la etapa preconcepcional, lo cual sugeriría también que ambos tipos de control provenían de la misma población que originó los casos de LLA, sin embargo, fue evidente una mayor prevalencia de exposición a ciertos factores en los controles institucionales, como por ejemplo, la del antecedente de tabaquismo paterno y la exposición ocupacional materna a hidrocarburos durante la etapa preconcepcional. *Linnet*⁹⁸ considera que utilizar personas con cáncer como grupo de comparación podría justificarse para minimizar el sesgo del recuerdo y en aquellas investigaciones en las que se quiere determinar la especificidad del factor hacia la ocurrencia de un tipo determinado de cáncer, sin embargo, concluye que los resultados deben ser evaluados con precaución porque un resultado de asociación positiva o negativa aparente puede deberse a la propia asociación positiva o negativa de los otros cánceres utilizados como controles con el factor de interés.

Algunas consideraciones necesarias al evaluar la validez de los resultados de este trabajo y que hacen referencia a la selección de los participantes, aunque este sesgo se cree poco probable, son: *a.* en más del 90% de los menores casos que cumplieron los criterios de inclusión, al menos uno de sus progenitores acordó participar; *b.* los

⁹⁸ LINET MS, BROOKMEYER R. Use of cancer controls in case-control cancer studies. *Am J Epidemiol* 1987; 125 (1): 1-11.

casos que se incluyen son institucionales incidentes por lo cual el estudio no sería afectado por el sesgo de *Neyman*;⁹⁹ c. no hubo participación dependiente de la supervivencia de los participantes porque la encuesta fue dirigida a los progenitores y, por tanto, no era necesaria la presencia del menor seleccionado; d. hubo 22 menores (19 no ubicados y tres cuyas historias clínicas no fueron encontradas) en quienes no se pudieron evaluar los criterios de inclusión; no obstante, es posible que aquellas familias que no pudieron ser localizadas residieran fuera de la zona de interés para el estudio, de manera similar a aquellas supuestamente elegibles que requirieron mayor tiempo de búsqueda pero que finalmente informaron que procedían de otras regiones; e. se encontró que las prevalencias de exposición de los diferentes factores fueron usualmente similares cuando se compararon al grupo completo de menores participantes (es decir, en los que al menos uno de los progenitores fue entrevistado) y al grupo de menores analizados en este informe (es decir, en los que ambos progenitores participaron), lo cual hace poco probable la presencia de algún sesgo de selección debido a la reducción en el número de parejas analizadas, aunque sí puede traducirse en menor poder e intervalos de confianza más amplios. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en este trabajo se obtuvo un poder suficiente para demostrar la asociación entre LLA y la hipótesis del estudio (con odds ratio condicionales mayores de 6,0 para la exposición laboral materna a hidrocarburos durante la etapa preconcepcional del menor).

⁹⁹ SACKETT DL. Bias in analytic research. *J Chron Dis* 1979; 32: 51-63.

Cuando las familias fueron ubicadas y se logró la participación de al menos uno de los progenitores se observó mayor dificultad para obtener el consentimiento paterno que materno. Usualmente, los padres no participantes fueron aquellos que no convivían con la madre ni con el menor seleccionado. En algunas parejas caso-control institucional y caso-control del vecindario existió la necesidad de relajar los criterios de emparejamiento debido a que no se ubicaba un menor que cumpliera todas las características, sin embargo, los análisis preliminares mostraron que la presencia de estas parejas no afectaba los resultados finales de manera importante y, por tanto, no fueron excluidos del análisis final.

En cuanto a la existencia de posibles fuentes de sesgo de clasificación, de algunas limitaciones y su manejo durante la realización de este estudio fueron:

a. los encuestadores estaban enmascarados al estado de caso o control institucional, sin embargo, ante la posibilidad de que el diagnóstico fuera conocido durante la realización de la entrevista también desconocían los objetivos e hipótesis del estudio, a los que también estuvieron enmascarados los digitadores de la información y el evaluador de exposición laboral; *b.* debido a que el personal encuestador debía realizar el censo del vecindario para seleccionar el control correspondiente sólo conocían los aspectos mínimos necesarios acerca de la metodología del estudio, de forma que sus conocimientos no influyeran en las respuestas del control (o en su selección); *c.* la recolección retrolectiva de la información condujo a que los entrevistados necesitaran recordar aspectos de exposiciones ocurridas varios años atrás, hasta la etapa preconcepcional del hijo de

interés, sin embargo, el emparejamiento de la edad del menor control a la de su caso hizo que, si existió una mala clasificación por el tiempo de memoria, muy probablemente fuera no diferencial; *d.* durante la recolección de la información se emplearon varias estrategias para facilitar la ubicación temporal del entrevistado o disminuir su resistencia a contestar preguntas sensibles, por ejemplo, el encuestador le recordaba frecuentemente las fechas de interés y la edad correspondiente durante cada etapa al participante y, además, cada sección del formato llevaba un encabezado particular con el que se pretendía lograr que el entrevistado entendiera la importancia de responder con la verdad a todas las preguntas, incluso a aquellas que podrían considerarse sensibles como el uso de drogas y alcohol; *e.* debido a la dificultad existente para localizar a los padres, se ha empleado a la madre como fuente de información de las exposiciones paternas a pesar de que se ha discutido acerca de los problemas de concordancia en las respuestas.^{100,101} En el presente documento sólo se tuvo en cuenta la información proveniente del propio entrevistado, eliminando la mala clasificación que podría atribuirse al uso de un informante externo. No obstante, un módulo de la encuesta fue diseñado para recolectar información dirigida a realizar un análisis de concordancias entre las respuestas de ambos progenitores, esta información será analizada posteriormente; *f.* los entrevistados no fueron cuestionados acerca de nombres de agentes específicos (por ejemplo, benceno, hidrocarburos) a los que

¹⁰⁰ FEINGOLD L, SAVITZ DA, JOHN EM, Op Cit.

¹⁰¹ MCKEAN– COWDIN R, PRESTON-MARTIN S, POGODA JM, MUELLER BA, HOLLY EA. Reliability of demographic, smoking and occupational data provided by mothers vs. fathers in a childhood cancer study. Paediatric and Perinatal Epidemiology 2000, 14, 257-262.

estuvieron expuestos en sus labores, y, por tanto, se eliminó una posible fuente de sesgo de clasificación. En su lugar, se realizó una historia ocupacional completa y, a partir de esta información, la asignación de exposición a agentes, subgrupos y grupos de compuestos usando una matriz de exposición laboral que tuvo en cuenta la información de las actividades económicas principales de las empresas y el listado de agentes 1 y 2A en la clasificación de carcinogenicidad de *IARC*; *g.* aunque la clasificación de exposición laboral de los progenitores fue realizada con el uso de la matriz y mejoró su medición con respecto a usar sólo auto-informe de exposición¹⁰² o títulos de trabajo, éste no es el método considerado como patrón de oro para evaluar la presencia o ausencia de exposición y, de hecho, se ha encontrado que su sensibilidad es baja (aunque la especificidad alta) al comparar con la evaluación por expertos¹⁰³, lo cual podría llevar a una mala clasificación del estado de exposición del menor durante las etapas previas a su nacimiento.

Dos limitaciones que se presentaron en este estudio durante el análisis de la exposición laboral fueron: 1. la existencia de una alta concordancia de exposición a grupos de agentes durante la misma etapa (por ejemplo, hidrocarburos, compuestos orgánicos e inorgánicos) sugiriendo que las actividades económicas principales tienden a ser una fuente de información poco específica y; 2. de manera similar, existió una alta concordancia en la exposición laboral materna al mismo

¹⁰² ADEGOKE OJ, BLAIR A, SHU XO, SANDERSON M, ADDY CL, DOSEMECI M, et al. Agreement of a Job-Exposure Matrix (JEM) Assessed Exposure and Self-Reported Exposure Among Adult Leukemia Patients and Controls in Shanghai. *Am J Ind Med* 2004; 45:281-288.

¹⁰³ TESCHKE K, LOSAN AF, DANIELS J, DE ROOS AJ, PARKS CG, SCHULZ M, et al. Occupational exposure assessment in case-control studies: opportunities for improvement. *Occup Environ Med* 2002; 59: 575-594.

grupo de agentes 1 y 2A durante las etapas preconcepcional y prenatal. No obstante, cuando se analiza la información de casos y controles del vecindario sus resultados sugieren que la exposición materna a hidrocarburos durante la etapa preconcepcional produce mayor riesgo que la exposición durante el embarazo, aunque el riesgo es aún mayor si la madre estuvo expuesta durante las dos etapas y, de una forma similar, el riesgo se incrementa si la exposición del menor estuvo presente durante todas las etapas anteriores al nacimiento (exposición paterna-materna preconcepcional y materna durante el embarazo) que en quienes sólo estuvieron en dos o una (datos no mostrados). A pesar de estas posibles limitaciones en la clasificación de la exposición a hidrocarburos y de algunas que pudieron afectarse debido al tiempo del recuerdo, los resultados con respecto a la hipótesis de estudio se discutirán con base en las definiciones de los criterios de causalidad propuestas por *Hill*¹⁰⁴:

a. intensidad de la asociación: la exposición a hidrocarburos durante la etapa preconcepcional fue más prevalente en los menores casos que en sus controles respectivos, situación que fue reflejada en un exceso de al menos 66% en el riesgo de LLA y cuyos odds ratio ajustados estuvieron entre 1,66 y 13,47 en la comparación de casos y controles del vecindario y entre 1,89 y 6,14 en la de casos y controles institucionales;

¹⁰⁴ HILL AB. Ambiente y enfermedad: ¿Asociación o causación? *Bol Oficina Sanit Panam* 1992; 113: 233-242.

b. consistencia: la exposición a hidrocarburos ha sido informada en diferentes publicaciones como factor asociado a un mayor riesgo de LLA en menores de 15 años^{105,106,107,108}. No obstante, *Zack* y otros autores no han encontrado dicha asociación¹⁰⁹. Aunque *Infante-Rivard*¹¹⁰ informó que la exposición materna a solventes específicos durante la etapa prenatal aumenta el riesgo de LLA en sus hijos, considera que, agrupados como solventes, no juegan un papel importante en el riesgo de esta enfermedad. *Feingold*¹¹¹ concluye que sus resultados apoyan la hipótesis de la asociación entre hidrocarburos y cáncer pediátrico (LLA y tumores cerebrales), no obstante, se observa que los odds ratio que informa para expuestos a hidrocarburos (agrupados) son de 1,3 o menores, sus intervalos de confianza cruzan el nulo y sólo fueron ajustados por educación paterna, por tanto, estos hallazgos no podrían descartar el papel del azar. La posible explicación para que estos hallazgos no sean consistentes puede estar en las diferencias y limitaciones metodológicas debido a que, aunque este tipo de investigación utiliza usualmente el diseño de casos y controles, las técnicas de medición y análisis de las variables recolectadas y las etapas de interés pueden no ser comparables;

¹⁰⁵ COLT JS, BLAIR A, Op. cit.

¹⁰⁶ SHU XO, STEWART P, WEN W, HAN D, POTTER JD, BUCKLEY JD, *et al*, Op. cit.

¹⁰⁷ FREEDMAN M, STEWART P, KLEINERMAN RA, Op. cit.

¹⁰⁸ SCHÜZ J, KALETSCH U, MEINERT R, KAATSCH P, MICHAELIS J, Op. cit.

¹⁰⁹ ZACK M, CANNON S, LOYD D, HEATH CW, FALLETA JM, JONES B, *et al*. Cancer in Children of Parents Exposed to Hydrocarbon-Related Industries and Occupations. *Am J Epidemiol* 1980; 111(3): 329-336.

¹¹⁰ INFANTE-RIVARD C, SIEMIATYCKI J, LAKHANI R, NADON L, Op. cit.

¹¹¹ FEINGOLD L, SAVITZ DA, JOHN EM, Op. cit.

c. temporalidad: en estudios de casos y controles con recolección retrolectiva de la información es difícil demostrar que los factores anteceden a la enfermedad¹¹²; sin embargo, esta limitación no afecta a esta investigación debido a que la exposición a hidrocarburos ocurrió en una etapa anterior a la concepción del menor y su efecto, se presume, afectó las células germinales de los progenitores;

d. dosis-respuesta: aunque en el análisis presentado en este documento no se tuvo en cuenta la totalidad de la información laboral recolectada, al comparar a los casos con los controles del vecindario se pudo observar un incremento del riesgo si los dos progenitores estuvieron expuestos durante la etapa preconcepcional, además de un aumento evidente según la importancia biológica del progenitor antes del nacimiento del menor (el riesgo fue mayor con la exposición materna que paterna, pero se incrementó si los dos estuvieron expuestos). Este hallazgo no fue observado con la comparación de casos y controles institucionales y es una justificación adicional para concluir que este tipo de control no representa a la población fuente de los casos a pesar de tener una selección condicionada en las variables de emparejamiento y semejanzas en la mayoría de las sociodemográficas. No se encontraron publicaciones que analizaran la información de exposición laboral a hidrocarburos de una manera similar a la de esta investigación (es decir, sin exposición preconcepcional, sólo padre expuesto, sólo madre expuesta o ambos progenitores expuestos);

¹¹² AUSTIN H, HILL HA, FLANDERS D, GREENBERG RS. Limitaciones de la aplicación del método de casos y controles. *Bol Oficina Sanit Panam* 1996; 121(2). Publicación original: *Epidemiologic Reviews* 1994; 16:65-76.

e. especificidad: es el criterio con menor probabilidad de cumplirse en estudios de causalidad para cáncer debido a que algunas de estas enfermedades tienen causas comunes y la exposición a hidrocarburos también ha sido vinculada con un mayor riesgo de padecer otras enfermedades malignas en menores¹¹³ y adultos ¹¹⁴;

f. plausibilidad y coherencia biológica: la teoría de los dos golpes de la carcinogénesis (del inglés, *two hit theory*) sugiere que al menos dos eventos mutagénicos, uno en cada alelo de un gen reparador de DNA o supresor de tumor, es necesario para facilitar el desarrollo del cáncer, siendo posible que el primer golpe sea heredado por una mutación en los genes de uno de los progenitores; posteriormente sólo es necesaria una mutación somática en cualquier célula para producir el segundo golpe mutagénico, inactivando ambos alelos y favoreciendo el desarrollo del cáncer.¹¹⁵ Este mecanismo que fue propuesto desde 1957 y adaptado para retinoblastoma en 1974, es considerado por Greaves una teoría que puede explicar a la LLA, aunque su énfasis específico incluye principalmente a las etapas prenatal y postnatal.¹¹⁶ El aumento en las aberraciones cromosómicas en la sangre del cordón umbilical de neonatos de madres expuestas a hidrocarburos aromáticos

¹¹³ CORDIER S, LEFEUVRE V, FILIPPINI G, PERIS-BONET R, FARINOTTI M, LOVICU G, *et al.* Parental Occupation, occupational exposure to solvents and polycyclic aromatic hydrocarbons and risk of childhood brain tumors (Italy, France, Spain). *Cancer Causes Control* 1997; 8: 688-697.

¹¹⁴ GUÉNEL P, IMBERNON E, CHEVALIER A, CRINQUAND-CALASTRENG A, GOLDBERG M. Leukemia in Relation to Occupational Exposures to Benzene and Other Agents: A Case-Control Study Nested in a Cohort of Gas and Electric Utility Workers. *Am J Ind Med* 2002; 42: 87-97.

¹¹⁵ ECSEDY J, HUNTER D. The origin of cancer. In: Adami H-O., Hunter D., Trichopoulos D., eds. *Textbook of Cancer Epidemiology*. Oxford: Oxford University Press; 2002: 29-53.

¹¹⁶ GREAVES MF. Childhood Leukemia, Op. cit.

policíclicos fue informado en una publicación reciente.¹¹⁷ Según lo anteriormente expuesto, en este estudio es posible que la exposición preconcepcional a hidrocarburos asociada o no con otros factores (por ejemplo, tabaquismo) sea responsable de una primera mutación, siendo este riesgo mayor con la exposición materna o simultánea de ambos progenitores que con la exposición paterna única;

g. experimento: los modelos animales han mostrado un aumento del riesgo de cáncer en generaciones sucesivas luego de la exposición preconcepcional a radiaciones y algunos químicos.¹¹⁸ Se ha determinado que la consecuencia de la exposición de las células germinales masculinas a un tóxico específico depende de la extensión y tipo de lesión del DNA y de la capacidad de su proceso de reparación (que está activo en varias etapas de la espermatogénesis). Cuando el sistema de reparación del DNA está ausente o suprimido, la célula germinal tiene dos opciones: a. sobrevivir y fertilizar a un oocito que con sus sistemas de reparación del DNA puede rescatar al cigoto (o de lo contrario, resultaría en una progenie anormal); y b. la célula germinal lesionada puede someterse a apoptosis¹¹⁹. Aunque la evidencia en humanos se basa en estudios epidemiológicos no experimentales, los resultados del efecto preconcepcional de la exposición a estos

¹¹⁷ BOCSKAY KA, TANG D, ORJUELA MA, LIU X, WARBURTON DP, PERERA FP, Op. cit.

¹¹⁸ ANDERSON LM, DIWAN BA, FERA NT, ROMAN E. Critical Windows of Exposure for Children's Health: Cancer in Human Epidemiological Studies and Neoplasms in Experimental Animal Models. *Environ Health Perspect* 2000; 108 (Suppl S3): 573-594.

¹¹⁹ HALES BF, ROBAIRE B. Paternal Exposure to Drugs and Environmental Chemicals: Effects on Progeny Outcome. *J Androl* 2001; 22(6): 927-936.

agentes siguen generando controversia. No obstante, *Shu*¹²⁰ encontró que la exposición ocupacional de los progenitores a hidrocarburos y drogas psicoactivas (antes y durante el embarazo) estaban asociadas con mutaciones *ras* específicas en LLA pediátrica, las cuales tienen la capacidad de mantener la proteína *ras* activa y, por tanto, estimular el crecimiento o la diferenciación celular (realizó una comparación de casos sin mutaciones *ras* y casos con mutaciones *N-ras* y *K-ras*);

h. *analogía*: la asociación encontrada entre exposición de los progenitores a hidrocarburos durante la etapa preconcepcional y un mayor riesgo de LLA en su descendencia es análoga a la informada para otras exposiciones paternas y maternas ocurridas antes y durante el embarazo con diferentes enfermedades durante la niñez, incluyendo otras patologías malignas^{121,122,123, 124}.

En este estudio, la lactancia materna tuvo un efecto protector al comparar a los casos con ambos tipos de controles, aunque sólo hizo parte del modelo final de los controles institucionales. Durante el análisis bivariado se observó que el riesgo de

¹²⁰ SHU XO, PERENTESIS JP, WEN W, BUCKLEY JD, BOYLE E, ROSS JA, ROBISON LL. Parental Exposure to Medications and Hydrocarbons and *ras* Mutations in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report from the Children's Oncology Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13(7): 1230-1235.

¹²¹ KERR MA, NASCA PC, MUNDT KA, MICHALEK AM, BAPTISTE MS, MAHONEY MC. Parental occupational exposures and risk of neuroblastoma: a case-control study (United States). *Cancer Causes Control* 2000; 11: 635-643.

¹²² CORDIER S, LEFEUVRE V, FILIPPINI G, PERIS-BONET R, FARINOTTI M, LOVICU G, *et al*, Op. cit.

¹²³ VALERY PC, McWHIRTER W, SLEIGH A, WILLIAMS G, BAIN C. Farm exposures, parental occupation and risk of Ewing's sarcoma in Australia: a national case-control study. *Cancer Causes Control* 2002; 13: 263-270.

¹²⁴ HATCH EE, HERBST AL, HOOVER RN, NOLLER KL, ADAM E, KAUFMAN RH, *et al*. Incidence of squamous neoplasia of the cervix and vagina in women exposed prenatally to diethylstilbestrol (United States). *Cancer Causes Control* 2001; 12: 837-845.

LLA de los menores que no lactaron era similar al obtenido para aquellos que lo hicieron por al menos 18 meses (datos no mostrados). Después de agrupar estos dos estratos se observa un claro efecto protector de la lactancia en quienes recibieron entre uno y diecisiete meses de leche materna, con un comportamiento de riesgos curvado en U en ambos tipos de controles, siendo mayor la protección entre los 6 y 11 meses y, aunque sigue siendo protector, después del año de lactancia inicia una curva ascendente hasta antes del mes 18; estos hallazgos son similares a lo que *Shu*¹²⁵ describe en su estudio y en el que se observa una disminución del efecto protector después de los 12 meses luego de ajustar por raza, educación materna e ingresos anuales. En el artículo de *Perrillat*,¹²⁶ la mayor protección a leucemias y LLA también fue observada entre los 6 y 11 meses, con una leve disminución del efecto protector luego del año siendo consistente con lo informado en este documento. Estos hallazgos también están apoyados por los resultados del metanálisis publicado por *Kwan*¹²⁷, aunque un año después en otra publicación del autor¹²⁸ no encuentra evidencia del efecto protector de la lactancia materna y, por el contrario, analizando este factor de forma continua se observó un mayor riesgo con cada mes de lactancia, sin embargo, no se informa el resultado de la evaluación de la linealidad de esta variable, pues el mismo comportamiento fue observado en este trabajo cuando se modeló la duración de lactancia ignorando que

¹²⁵ SHU XO, LINET MS, STEINBUCH M, WEN WQ, BUCKLEY JD, NEGLIA JP, *et al*, Op. cit.

¹²⁶ PERRILLAT F, CLAVEL J, JAUSSENT I, BARUCHEL A, LEVERGER G, NELKEN B, *et al*, Op. cit.

¹²⁷ KWAN ML, BUFFLER PA, ABRAMS B, KILEY VA, Op. cit.

¹²⁸ KWAN ML, BUFFLER PA, WIEMELS JL, METAYER C, SELVIN S, DUCORE JM, *et al*, Op. cit.

no cumplía la premisa de linealidad diluyendo así su poder para detectar una asociación.

En la comparación de casos y sus controles del vecindario, la exposición activa de padre o madre a derivados del tabaco anterior a la concepción fue asociada a un riesgo elevado de LLA, con una mayor importancia de la exposición paterna que materna, hallazgo que fue consistente con lo publicado por *Ji*¹²⁹ y *Chang*¹³⁰. Se ha informado que el tabaquismo de los progenitores, principalmente del padre, puede formar aductos en DNA¹³¹ y que existe una mayor concentración de bifenilos y hexaclorobenceno en sangre venosa de hijos de madres fumadoras.¹³² El tabaco es un conocido carcinógeno que puede producir enfermedades malignas en diferentes órganos y con subtipos histológicos diversos en individuos fumadores, sin embargo, su efecto en etapas anteriores al nacimiento sigue en discusión.¹³³

La edad materna avanzada fue asociada en esta investigación con un mayor riesgo de LLA en sus hijos. Este resultado es consistente con lo informado por *Yip*¹³⁴ quien encontró un mayor riesgo de retinoblastoma y leucemia en aquellos menores de

¹²⁹ JI BT, SHU XO, LINET MS, ZHENG W, WACHOLDER S, GAO YT, *et al*, Op. cit.

¹³⁰ CHANG JS, SELVIN S, METAYER C, CROUSE V, GOLEMBESKY A, BUFFLER PA, Op. cit.

¹³¹ ZENZES MT, PUY LA, BIELECKI R, REED TE, Op. cit.

¹³² LACKMANN GM, ANGERER J, TOLLNER U, Op. cit.

¹³³ INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. Summary of Data. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic Risks to Humans; vol 83, 2002.

¹³⁴ YIP BH, PAWITAN Y, CZENE K. Parental age and risk of childhood cancers: a population-based cohort study from Sweden. *Int J Epidemiol* 2006; Advance Access published on September 28, 2006; doi:doi:10.1093/ije/dyl177.

cinco años cuya madre se encontraba en el grupo de mayor edad durante su nacimiento, sin embargo, estas diferencias no fueron observadas a partir de los cinco años. *Shu*¹³⁵ encontró que la edad materna avanzada aumentaba el riesgo de LLA pre-B (OR: 2,6; IC95%: 1,1-5,9) aunque, para el análisis global de LLA fue la edad materna menor a 20 años la que aportó mayor riesgo (OR: 1,4; IC95%: 1,0-1,9).

En el presente estudio, el estrato socioeconómico bajo fue asociado también con un mayor riesgo de LLA durante la comparación de los casos con sus controles del vecindario; lo que usualmente se ha encontrado en países desarrollados es que las condiciones socioeconómicas elevadas predisponen a un mayor riesgo de LLA¹³⁶ debido a que existe un retardo en la infecciones durante la niñez o se favorece la mezcla de poblaciones. Sin embargo, esta afirmación sigue en discusión y además pueden existir otros factores característicos de los estratos bajos de los países en desarrollo, como por ejemplo, un mayor contacto (o menor uso de medidas de protección) con exposiciones nocivas y cuyo origen puede ser ocupacional.

Algunas de las fortalezas de esta investigación, además de lo mencionado anteriormente para el control de sesgos, fueron: *a.* se recolectó información detallada de las exposiciones de interés durante las diferentes etapas de desarrollo del menor; *b.* durante la fase de análisis de los datos se realizó un proceso de

¹³⁵ SHU XO, HAN D, SEVERSON RK, CHEN Z, NEGLIA JP, REAMAN GH, *et al*, Op. cit.

¹³⁶ MURRAY L, McCARRON P, BAILIE K, MIDDLETON R, DAVEY-SMITH G, DEMPSEY S, *et al*, Op. cit.

selección de variables teniendo en cuenta las diferentes etapas de desarrollo del individuo en forma simultánea y en la que también fue combinada la información de exposiciones paternas y maternas durante la etapa preconcepcional; c. con base en sólo la información de aquellas parejas caso-control en donde ambos progenitores participaron se obtuvo suficiente poder para demostrar la hipótesis.

Algunas variables que han sido asociadas con una alteración del riesgo de LLA durante la niñez pero que en este estudio no quedaron incluidas en los modelos finales son: la edad paterna, las radiaciones, el orden del nacimiento, el peso al nacer, la exposición a campos electromagnéticos y el uso de algunos medicamentos y drogas.

Los hallazgos de este estudio apoyan la hipótesis del importante papel que desempeñan los progenitores en la salud de sus hijos desde etapas tempranas de su desarrollo. Sin embargo, debe evaluarse el efecto de un análisis más profundo de las exposiciones laborales sobre el riesgo de LLA.

8. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Aunque los controles institucionales tenían características sociodemográficas similares a las de sus casos sugiriendo que provenían de la misma población fuente, también tenían una prevalencia más alta en algunas exposiciones que los controles del vecindario llevando su efecto hacia el valor nulo y a diluir una posible asociación. Con base en esta situación se concluye que los controles institucionales no representan a la población que origina los casos y, por tanto, no son adecuados en un estudio de casos y controles que explore asociaciones causales.

La exposición paterna y materna a hidrocarburos y tabaquismo durante la etapa preconcepcional, la residencia materna en estratos urbanos bajos o en la zona rural durante el embarazo de interés, la edad materna de 35 o más años al nacimiento del menor y la duración de la lactancia son los factores que fueron asociados con una alteración en el riesgo de desarrollar LLA. A pesar de las limitaciones discutidas, estos factores son consistentes con lo informado en publicaciones previas, aunque no en todas, y sirven como apoyo a la teoría del papel que desempeñan la madre y el padre en la salud de sus hijos desde las etapas previas a su nacimiento.

Se requiere validar la información de las exposiciones laborales paternas y maternas obtenida con la matriz de exposición laboral utilizando el mejor estándar

disponible que es la evaluación por expertos. No fue posible realizar mediciones directas debido a la recolección retrolectiva de la información.

Se debe explorar el efecto de algunos factores de los que existe información más detallada para realizar una aproximación cuantitativa a la exposición y que en este documento son analizados como variable nominal (por ejemplo, determinación de la probabilidad de exposición a hidrocarburos, cuantificación del número de cigarrillos por mes y por etapa, ingesta de bebidas alcohólicas, consumo de medicamentos y drogas).

En caso de demostrarse que la información que la madre aporta del padre tiene un grado alto de concordancia se debe explorar el efecto de introducir estas respuestas a la información de exposiciones paternas (en aquellas cuyos padres no participaron), con lo cual se espera un mayor poder y, por tanto, estrechamiento de los intervalos de confianza. Esto también puede considerarse para el caso contrario, es decir, cuando el padre informa de la madre.

BIBLIOGRAFÍA

ADEGOKE OJ, BLAIR A, SHU XO, SANDERSON M, ADDY CL, DOSEMECI M, et al. Agreement of a Job-Exposure Matrix (JEM) Assessed Exposure and Self-Reported Exposure Among Adult Leukemia Patients and Controls in Shanghai. *Am J Ind Med* 2004; 45:281-288.

ALEXANDER FE, PATHEAL SL, BIONDI A, BRANDALISE S, CABRERA ME, CHAN LC, et al. Transplacental chemical exposure and risk of infant leukemia with MLL gene fusion. *Cancer Res* 2001; 61: 2542-2546.

ANDERSON LM, DIWAN BA, FERA NT, ROMAN E. Critical Windows of Exposure for Children's Health: Cancer in Human Epidemiological Studies and Neoplasms in Experimental Animal Models. *Environ Health Perspect* 2000; 108 (Suppl S3): 573-594.

AUSTIN H, HILL HA, FLANDERS D, GREENBERG RS. Limitaciones de la aplicación del método de casos y controles. *Bol Oficina Sanit Panam* 1996; 121(2). Publicación original: *Epidemiologic Reviews* 1994; 16:65-76.

BEDRICK EJ, HILL JR. Assessing the Fit of the Logistic Regression Model to Individual Matched Sets of Case-Control Data. *Biometrics* 1996; 52:1-9.

BOCSKAY KA, TANG D, ORJUELA MA, LIU X, WARBURTON DP, PERERA FP. Chromosomal Aberration in Cord Blood Are Associated with Prenatal Exposure to Carcinogenic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(2): 506-511.

BOFFETTA P, TRÉDANIEL J, GRECO A. Risk of Childhood Cancer and Adult Lung Cancer after Childhood Exposure to Passive Smoke: A Meta-Analysis. *Environ Health Perspect* 2000; 108(1): 73-82.

CASTRO MA, PIÑEROS M, MARTÍNEZ T. Mortalidad en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia, 2002. *Revista Colombiana de Cancerología* 2003; 7(3): 20-31.

CHAN LC, LAM TH, LI CK, LAU YL, LI CK, YUEN HL, et al. Is the timing of exposure to infection a major determinant of acute lymphoblastic leukemia in Hong Kong?. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2002; 16: 154-165.

CHANG JS, SELVIN S, METAYER C, CROUSE V, GOLEMBESKY A, BUFFLER PA. Parental Smoking and the risk of Childhood Leukemia. *Am J Epidemiol* 2006; 163(12):1091-1100.

CNATTINGIUS S, ZACK MM, EKBOM A, GUNNARSKOG J, KREUGER A, LINET M, et al. Prenatal and Neonatal Risk Factors for Childhood Lymphatic Leukemia. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 908-914.

COLT JS, BLAIR A. Parental Occupational Exposures and Risk of Childhood Cancer. *Environ Health Perspectives* 1998; 106(Suppl 3): 909-925.

CORDIER S, LEFEUVRE V, FILIPPINI G, PERIS-BONET R, FARINOTTI M, LOVICU G, et al. Parental Occupation, occupational exposure to solvents and polycyclic aromatic hydrocarbons and risk of childhood brain tumors (Italy, France, Spain). *Cancer Causes Control* 1997; 8: 688-697.

DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL. Recomendaciones para guiar a los médicos en la investigación biomédica en personas (adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial en junio de 1964 y modificada en 1975, 1983 y 1989).

DIAZ LG. Análisis Estadístico de Datos Categóricos aplicado a la Investigación Biomédica. Departamento de Matemáticas y Estadística. Universidad Nacional de Colombia.

DOCKERTY JD, COX B, COCKBURN MG. Childhood leukemias in New Zealand: time trends and ethnic differences. *Br J Cancer* 1996; 73: 1141-1147.

DOS SANTOS-SILVA I. Epidemiología del cáncer: Principios y métodos. Agencia internacional de Investigación sobre el Cáncer. Lyon, Francia 1999.

DRAPER GJ, LITTLE MP, SORAHAN T, KINLEN LJ, BUNCH KJ, CONQUEST AJ, et al. Cancer in the offspring of radiation workers: a record linkage study. *BMJ* 1997; 315: 1181-1188.

ECSEDY J, HUNTER D. The origin of cancer. In: Adami H-O., Hunter D., Trichopoulos D., eds. *Textbook of Cancer Epidemiology*. Oxford: Oxford University Press; 2002: 29-53.

FABIA J, THUY TD. Occupation of father at time of birth of children dying of malignant diseases. *Br J Prev Soc Med* 1974; 28(2): 98-100.

FEINGOLD L, SAVITZ DA, JOHN EM. Use of a job-exposure matrix to evaluate parental occupation and childhood cancer. *Cancer Causes Control* 1992; 3:161-169.

- FELIX CA. Recent advances in Genetics and Therapy of Infant Leukemias. In: Gilliland G, Jordan CT, Félix CA: *The Molecular Basis of Leukemia*. Hematology 2004 (Education Program of the American Society of Hematology): 89-97.
- FERLAY J, BRAY F, PISANI P, PARKIN DM. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC Cancer Base No. 5, version 2.0. IARC Press, Lyon, 2004.
- FLEISS JL. Statistical Methods for Rates and Proportions. 2nd ed. John Wiley & Sons, ed: New York. 1981: 112-137.
- FREEDMAN M, STEWART P, KLEINERMAN RA. Household solvent exposures and childhood acute lymphoblastic leukemia. *Am J Public Health* 2001;91:564-567.
- GARDNER MJ, SNEE MP, HALL AJ, POWELL CA, DOWNES S, TERRELL JD. Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *BMJ* 1990; 300: 423-429.
- GILL SUPER HJ, ROTHBERG PG, KOBAYASHI H, FREEMAN AI, DÍAZ MO, ROWLEY JD. Clonal, Nonconstitutional Rearrangements of the MLL Gene in Infant Twins with Acute Lymphoblastic Leukemia: In Utero Chromosome Rearrangement of 11q23. *Blood* 1994; 83:641-644.
- GOLD EB, DIENER MD, SZKLO M. Parental Occupations and cancer in children. *J Occup Med* 1982; 24: 578-84.
- GREAVES M. Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. *Nature Rev Cancer* 2006; 6:193-203.
- GREAVES MF, MAIA AT, WIEMELS JL, FORD AM. Leukemia in Twins: Lessons in Natural History. *Blood* 2003; 102: 2321-2333.
- GREAVES MF. Aetiology of acute leukaemia. *Lancet* 1997; 349: 344-349.
- GREAVES MF. Childhood Leukemia. *BMJ* 2002; 324:283-287.
- GREAVES MF. Speculations on the cause of childhood acute lymphoblastic leukemia . *Leukemia* 1988; 2: 120-125.
- GREENBERG RS, SHUSTER JL. Epidemiology of Cancer in Children. *Epidemiol Rev* 1985; 7: 22-48.
- GREENLAND S. Modelling and Variable Selection in Epidemiologic Analysis. *Am J Public Health* 1989; 79 (3): 340-349.

GUÉNEL P, IMBERNON E, CHEVALIER A, CRINQUAND-CALASTRENG A, GOLDBERG M. Leukemia in Relation to Occupational Exposures to Benzene and Other Agents: A Case-Control Study Nested in a Cohort of Gas and Electric Utility Workers. *Am J Ind Med* 2002; 42: 87-97.

HALES BF, ROBAIRE B. Paternal Exposure to Drugs and Environmental Chemicals: Effects on Progeny Outcome. *J Androl* 2001; 22(6): 927-936.

HASLE H, CLEMMENSEN IH, MIKKELSEN M. Risk of leukaemia and solid tumors in individuals with Down's syndrome. *Lancet* 2000; 355: 165-169.

HATCH EE, HERBST AL, HOOVER RN, NOLLER KL, ADAM E, KAUFMAN RH, et al. Incidence of squamous neoplasia of the cervix and vagina in women exposed prenatally to diethylstilbestrol (United States). *Cancer Causes Control* 2001; 12: 837-845.

HILL AB. Ambiente y enfermedad: ¿Asociación o causación? *Bol Oficina Sanit Panam* 1992; 113: 233-242.

HJALGRIM LL, ROSTGAARD K, SCHMIEGELOW K, SÖDERHÄLL S, KOLMANNSSKOG S, VETTENRANTA K, et al. Age- and Sex-Specific Incidence of Childhood Leukemia by Immunophenotype in the Nordic Countries. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1539-1544.

HJALGRIM LL, WESTERGAARD T, ROSTGAARD K, SCHMIEGELOW K, MELBYE M, HJALGRIM H, et al. Birth weight as a risk factor for childhood leukemia: A Meta-Analysis of 18 Epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 2003; 158:724-735.

HOFHUIS W, JONGSTE JC, MERKUS PJFM. Adverse health effects of prenatal and tobacco smoke exposure on children. *Arch Dis Child* 2003; 88: 1086-1090.

HOSMER DW, LEMESHOW S. *Applied Logistic Regression*. A Wiley-Interscience Publication. New York. 1989.

HOSMER DW, TABER S, LEMESHOW S. The importance of assessing the fit of Logistic Regression Models: a Case Study. *Am J Public Health* 1991; 81 (12): 1630-1635.

INFANTE-RIVARD C, PORTIER I, OLSON E. Markers of infection, breast-feeding and childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer* 2000; 83(11): 1559-1564.

INFANTE-RIVARD C, SIEMIATYCKI J, LAKHANI R, NADON L. Maternal Exposure to Occupational Solvents and Childhood Leukemia. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 787-792.

INFANTE-RIVARD C. Hospital or Population Controls for Case-Control Studies of Severe Childhood Diseases?. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 176-182.

INTERNACIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Overall Evaluations of Carcinogenicity to Humans. List of all agents, mixtures and exposures evaluated to date. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/crthall.php>. Consulta en April 10 - 2005. Actualizado en Septiembre 2006.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. Summary of Data. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic Risks to Humans; vol 83, 2002.

JI BT, SHU XO, LINET MS, ZHENG W, WACHOLDER S, GAO YT, et al. Paternal Cigarette Smoking and the Risk of Childhood Cancer Among Offspring of Nonsmoking Mothers. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89 (3): 238-244.

KERR MA, NASCA PC, MUNDT KA, MICHALEK AM, BAPTISTE MS, MAHONEY MC. Parental occupational exposures and risk of neuroblastoma: a case-control study (United States). *Cancer Causes Control* 2000; 11: 635-643.

KINLEN LJ. Childhood leukemia and population mixing. *Pediatrics* 2004; 114: 330-331.(Letter).

KINLEN LJ. Epidemiological evidence for an infective basis in childhood leukaemia. *Br J Cancer* 1995;71:1-5.

KNOX EG. Childhood cancers and atmospheric carcinogens. *J Epidemiol Community Health* 2005; 59:101-105.

KOUSHIK A, KING WD, MCLAUGHLIN JR. An ecologic study of childhood leukemia and population mixing in Ontario, Canada. *Cancer Causes Control* 2001; 12: 483-490.

KWAN ML, BUFFLER PA, ABRAMS B, KILEY VA. Breastfeeding and the Risk of Childhood Leukemia: A Meta-Analysis. *Public Health Reports* 2004; 119: 521-535.

KWAN ML, BUFFLER PA, WIEMELS JL, METAYER C, SELVIN S, DUCORE JM, et al. Breastfeeding patterns and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer* 2005; 93: 379-384.

LACKMANN GM, ANGERER J, TOLLNER U. Parental Smoking and Neonatal Serum Levels of Polychlorinated Biphenyls and Hexachlorobenzene. *Pediatr Res* 2000; 47: 598-601.

LIESNER RJ, GOLDSTONE AH. The acute leukaemias. *BMJ* 1997; 314: 733-736.

LINET MS, BROOKMEYER R. Use of cancer controls in case-control cancer studies. *Am J Epidemiol* 1987; 125 (1): 1-11.

LOGXACT-7. Cytel Studio. Demo License (Trial) 1989-2005.

MACMAHON B, LEVY MA. Prenatal Origin of Childhood Leukemia. *N Engl J Med* 1964; 270: 1082-1085.

MAGNANI C, DALMASSO P, PASTORE G, TERRACINI B, MARTUZZI M, MOSSO ML, et al. Increasing Incidence of Childhood Leukemia in Northwest Italy, 1975-98. *Int J Cancer* 2003; 105:552-557.

MCKEAN- COWDIN R, PRESTON-MARTIN S, POGODA JM, MUELLER BA, HOLLY EA. Reliability of demographic, smoking and occupational data provided by mothers vs. fathers in a childhood cancer study. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2000, 14, 257-262.

MCKINNEY PA, FEAR NT, STOCKTON D, ON BEHALF OF THE UK CHILDHOOD CANCER STUDY INVESTIGATORS. Parental occupation at periconception: findings from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *Occup Environ Med* 2003; 60: 901 - 909.

MCLAUGHLIN JR, KING WD, ANDERSON TW, CLARKE EA, ASHMORE JP. Paternal irradiation exposure and leukaemia in offspring: the Ontario case-control study. *BMJ* 1993; 307: 959-966.

McNALLY RJQ, ROMAN E, CARTWRIGHT RA. Leukemias and lymphomas: time trends in the UK, 1984 -93. *Cancer Causes Control* 1999; 10: 35-42.

MEINERT R, KALETSCH U, KAATSCH P, SCHUZ J, MICHAELIS J. Associations between Childhood Cancer and Ionizing Radiation: Results of a Population-based Case-Control Study in Germany. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev* 1999; 8: 793-799.

MOGREN I, DAMBER L, TAVELIN B, HOGBERG U. Characteristics of pregnancy and birth and malignancy in the offspring. *Cancer Causes Control* 1999; 10: 85-94.

MURRAY L, McCARRON P, BAILIE K, MIDDLETON R, DAVEY-SMITH G, DEMPSEY S, et al. Association of early life factors and acute lymphoblastic leukaemia in childhood: historical cohort study. *Br J Cancer* 2002; 86: 356-361.

NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH. National Occupational Exposure Survey (1981-1983). www.cdc.gov/noes/.

ORGANIZACIÓN INTERNACIONAL DEL TRABAJO. Enciclopedia de salud y seguridad en el trabajo. Ginebra: OIT, 1998. (Traducción de la 4ª edición en Inglés por el Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales, Madrid).

PARDO C, MURILLO R, PIÑEROS M, CASTRO MA. Casos nuevos de cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia, 2002. *Revista Colombiana de Cancerología* 2003; 7(3): 4-19.

PERRILLAT F, CLAVEL J, JAUSSENT I, BARUCHEL A, LEVERGER G, NELKEN B, et al. Breast-feeding, fetal loss and childhood acute leukemia. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 235-237.

PETRIDOU E, DALAMAGA M, MENTIS A, SKALKIDOU A, MOUSTAKI M, KARPATIOS T, et al. Evidence on the infectious etiology of childhood leukemia: the role of low herd immunity. *Cancer Causes Control* 2001; 12: 645-652.

PETRIDOU E, TRICHOPOULOS D. Leukemias. In: Adami H-O., Hunter D., Trichopoulos D., eds. *Textbook of Cancer Epidemiology*. Oxford: Oxford University Press; 2002: 556-558.

PUI C-H. Childhood leukemias. *N Engl J Med* 1995; 332: 1618-1630.

REPÚBLICA DE COLOMBIA. Ministerio de Salud. Resolución No. 8430 de octubre de 1993.

REYNOLDS P, VON BEHREN J, GUNIER RB, GOLDBERG DE, HERTZ A, SMITH DF. Childhood Cancer Incidence Rates and Hazardous Pollutants in California: An exploratory Analysis. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 663-668.

ROMAN E, DOYLE P, MACONOCHE N, DAVIES G, SMITH PG, BERAL V. Cancer in children of nuclear industry employees: report on children aged under 25 years from nuclear industry family study. *BMJ* 1999; 318: 1443-1450.

ROSS JA, SWENSEN SA. Prenatal Epidemiology of Pediatric Tumors. *Current Oncol Rep* 2000; 2:234-240.

ROTHMAN KJ, GREENLAND S. Case-Control studies (Ch. 7). In: *Modern Epidemiology*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. 1998: 93-114.

RUBNITZ JE, CRIST WM. Molecular genetics of childhood cancer: Implications for Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Pediatrics* 1997; 100: 101-108.

RUBNITZ JE, PUI C-H. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *The Oncologist* 1997; 2:374-380.

SACKETT DL. Bias in analytic research. *J Chron Dis* 1979; 32: 51-63.

SCHLESSELMAN JJ. Sample size. In: *Case-control studies. Design, Conduct and Analysis*. New York: Oxford University Press, 1982:144-170.

SCHULL WJ. The somatic effects of exposure to atomic radiation: The Japanese experience, 1947-1997. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95: 5437-5441.

SCHÜZ J, KALETSCH U, MEINERT R, KAATSCH P, MICHAELIS J. Risk of Childhood Leukemia and Parental Self-reported Occupational Exposure to Chemicals, Dusts, and Fumes: Results from Pooled Analyses of German population-based Case-Control Studies. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev* 2000; 9: 835-838.

SHANNON K. Genetic Predisposition and Childhood Cancer. *Environ Health Perspect* 1998; 106: 801-806.

SHU XO, HAN D, SEVERSON RK, CHEN Z, NEGLIA JP, REAMAN GH, et al. Birth characteristics, maternal reproductive history, hormone use during pregnancy, and risk of childhood acute lymphocytic leukemia by immunophenotype (United States). *Cancer Causes Control* 2002; 13: 15-25.

SHU XO, LINET MS, STEINBUCH M, WEN WQ, BUCKLEY JD, NEGLIA JP, et al. Breast-Feeding and Risk of Childhood Acute Leukemia. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1765-1772.

SHU XO, PERENTESIS JP, WEN W, BUCKLEY JD, BOYLE E, ROSS JA, ROBISON LL. Parental Exposure to Medications and Hydrocarbons and ras Mutations in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report from the Children's Oncology Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13(7): 1230-1235.

SHU XO, POTTER JD, LINET MS, SEVERSON RK, HAN D, KERSEY JH, et al. Diagnostic X-Rays and Ultrasound Exposure and Risk of Acute Lymphoblastic Leukemia by Immunophenotype. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev* 2002; 11: 177-185.

SHU XO, ROSS JA, PENDERGRASS TW, REAMAN GH, LAMPKIN B, ROBISON LL. Parental Alcohol Consumption, Cigarette Smoking, and Risk of Infant Leukemia: A Children Cancer Group Study. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 24-31.

SHU XO, STEWART P, WEN W, HAN D, POTTER JD, BUCKLEY JD, et al. Parental Occupational Exposure to Hydrocarbons and Risk of Acute Lymphocytic Leukemia in Offspring. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 783-791.

SMITH MA, RIES LA, GURNEY JG, ROSS JA. Leukemia. In: Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR (eds). *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. Bethesda, MD: National Cancer Institute, SEER Program, 1999. NIH Pub.No. 99-4649, pp 17-34. Available in: <http://www-seer.ims.nci.nih.gov>. Last accessed April 20, 2006.

STEFFEN C, AUCLERC MF, AUVRIGNON A, BARUCHEL A, KEBAILI K, LAMBILLIOTE A, et al. Acute childhood leukaemia and environmental exposure to potential sources of benzene and other hydrocarbons; a case-control study. *Occup Environ Med* 2004; 61: 773-778.

TESCHKE K, LOSAN AF, DANIELS J, DE ROOS AJ, PARKS CG, SCHULZ M, et al. Occupational exposure assessment in case-control studies: opportunities for improvement. *Occup Environ Med* 2002; 59: 575-594.

THOMPSON JR, FITZ GERALD P, WILLOUGHBY MLN, ARMSTRONG BK. Maternal folate supplementation in pregnancy and protection against acute Lymphoblastic leukemia in childhood: a case- control study. *Lancet* 2001; 358: 1935-1940.

UNITED NATIONS STATISTICS DIVISION. International Standard Industrial Classification(ISIC) <http://unstats.un.org/unsd/cr/registry/regct.asp>.

VALERY PC, McWHIRTER W, SLEIGH A, WILLIAMS G, BAIN C. Farm exposures, parental occupation and risk of Ewing's sarcoma in Australia: a national case-control study. *Cancer Causes Control* 2002; 13: 263-270.

WACHOLDER S, MCLAUGHLIN JK, SILVERMAN DR, et al. Selection of controls in case-control studies. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 1019-1028.

WEN W, SHU XO, POTTER JD, SEVERSON RK, BUCKLEY JD, REAMAN GH, et al. Parental Medication Use and Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer* 2002; 95(8): 1786-1794.

YIP BH, PAWITAN Y, CZENE K. Parental age and risk of childhood cancers: a population-based cohort study from Sweden. *Int J Epidemiol* 2006; Advance Access published on September 28, 2006; doi: doi:10.1093/ije/dyl177.

ZACK M, CANNON S, LOYD D, HEATH CW, FALLETA JM, JONES B, et al. Cancer in Children of Parents Exposed to Hydrocarbon-Related Industries and Occupations. *Am J Epidemiol* 1980; 111(3): 329-336.

ZENZES MT, PUY LA, BIELECKI R, REED TE. Detection of benzo (a) pyrene diol epoxide –DNA adducts in embryos from smoking couples: evidence for transmission by spermatozoa. *Mol Hum Reprod* 1999; 5 (2): 125-131.

ZHANG L, EASTMOND DA, SMITH MT. The Nature of Chromosomal Aberrations Detected in Human Exposed to Benzene. *Critical Reviews in Toxicology* 2002; 32(1): 1-42.

ANEXO A. Formato de localización de casos y controles institucionales

Formato S1

ENCUESTA A REALIZAR POR COINVESTIGADOR O SUPERVISOR O AUXILIAR CON HISTORIA CLÍNICA EN MANO PARA LOCALIZAR Y CONOCER ANTECEDENTES CLÍNICOS

Este estudio tiene como criterios de inclusión que los pacientes tengan el diagnóstico histopatológico, citológico o de médula ósea de algún *tumor* sólido, hematológico o linfático y que este diagnóstico microscópico haya sido reportado desde el primero de enero de 2000. El niño que se incluye debe tener de 0 hasta 14 años cumplidos sin importar que falte un día para cumplir los 15. (Niños que concuerden con 15 años ya no son incluidos).

INC ___ HURGV ___ HUSI /COJ ___ CLINICA DEL NIÑO: ___ HSIMON BOLIVAR ___

CODIGO ENCUESTA ☐ ☐ ☐ ☐

NÚMERO DE HISTORIA CLÍNICA: _____

NUMERO DE REGISTRO INTERNO DE LA UNIDAD (CHUSPA): _____

Nombre del niño: _____

Sexo: _____ Fecha de nacimiento: _____

Edad (especifique si son meses o años): _____

Documento de identidad del niño: _____

Nombre del papá: _____ edad: _____

Nombre de la mamá: _____ edad: _____

FECHA DE PRIMER INGRESO A LA INSTITUCIÓN POR ESA ENFERMEDAD: dd ___ mm ___ aa _____

DIRECCIÓN COMPLETA DE RESIDENCIA DE CADA PADRE

PAPÁ: Dir _____

Municipio: _____ Departamento: _____

Otras posibles localizaciones: trabajo, acudiente, familiar: (incluir direcciones, municipio, departamento, teléfonos, beeper, celulares, veredas, nombres de finca, etc.) _____

MAMÁ: Dir _____

Municipio: _____ Departamento: _____

Otras posibles localizaciones: trabajo, acudiente, familiar: (incluir direcciones, municipio, departamento, teléfonos, beeper, celulares, veredas, nombres de finca, etc.) _____

FECHA DE DIAGNÓSTICO (BIOPSIA, CITOLOGÍA O PATOLOGÍA): dd ___ mm ___ aa _____

Tipo o nombre de tumor maligno (buscar la patología, biopsia, nombre completo, fenotipos, genotipos, sitio específico, etc.): _____

Compromisos de órganos o metástasis: Sí: ☐₁ No ☐₂ ¿Cuáles? _____

TIPO DE TRATAMIENTO INICIAL:

Curativo: ☐₁ Paliativo: ☐₂ Remitido de otra institución que manejó la enfermedad ☐₃ (pase a fechas)

¿Cuál(es) fue(ron)?

Quimioterapia: Sí: ☐₁ No ☐₂

Esquema:

Completo

Motivo de no completarlo

Sí: ☐₁

No ☐₂

Sí: ☐₁

No ☐₂

Cirugía: Sí: ☐₁ No ☐₂

Tipo:

Completo

Motivo de no completarlo

Sí: ☐₁

No ☐₂

Sí: ☐₁

No ☐₂

Radioterapia

Sí: ☐₁ No ☐₂

Tipo:

Completo

Motivo de no completarlo

Sí: ☐₁

No ☐₂

Sí: ☐₁

No ☐₂

Analgésicos:

Sí: ☐₁ No ☐₂ cuáles: _____

Otros

Sí: ☐₁ No ☐₂ cuáles: _____

Fecha de primera recaída: dd ___ mm ___ aa _____ Fecha de muerte: dd ___ mm ___ aa _____

Fecha de último control (si vive): dd ___ mm ___ aa _____ Fecha de próximo control: dd ___ mm ___ aa _____

Protegido por:

© Derechos reservados de autor UIS -COLCIENCIAS

ANEXO B. Formato de consentimiento informado

Esta investigación se está realizando para conocer cuáles son los factores que hacen que algunos niños sean más susceptibles a enfermarse y cuáles son los que evitan que las sufran, en especial de tumores.

En esta investigación participan Colciencias, hospitales y universidades de Bogotá y Bucaramanga como la facultad de medicina de la Universidad Industrial de Santander, los departamentos de pediatría del Instituto Nacional de Cancerología, Clínica del Niño, Hospital Simón Bolívar, Centro Oncológico Javeriano, Hospital Universitario San Ignacio y Hospital Ramón González Valencia además de médicos investigadores y pediatras quienes estamos realizando una investigación acerca de los problemas de salud que afectan a los niños que alguna vez han estado en clínicas y hospitales de Bogotá y Bucaramanga.

Cuando se analice la información que se recolectará de todas las personas que participen en este estudio sus resultados servirán para desarrollar programas para prevenir estas enfermedades, en especial, el cáncer, y todas las complicaciones que producen.

Estamos interesados en preguntarle a Usted acerca de si su hijo(a) niño/a tiene o ha tenido contacto con algunos productos durante cualquier momento de su niñez, así también nos interesa saber algunas características de usted antes del nacimiento de este hijo, como por ejemplo, la labor en que se desempeñaba, las sustancias a las que estuvo expuesto y otras que son importantes para establecer cuáles pueden ser causas de las enfermedades en los niños.

Nosotros emplearemos un cuestionario que contiene las preguntas acerca de las exposiciones que interesan para este estudio, es decir, en esta investigación no se realizarán exámenes de sangre ni de algún otro tipo en usted ni en su familia.

Como es una encuesta que **se va a realizar sólo a los padres** de los niños que salieron seleccionados, no es necesaria la presencia de su hijo(a) durante la entrevista. Para saber a quiénes se les iba a hacer la encuesta se hizo un sorteo entre muchas personas con hijos menores de 15 años en el año 2001.

En este sorteo su hijo(a) niño/a y usted(es) como padres han sido seleccionado(a) para participar en el estudio. Como lo que pretendemos es establecer las causas de las enfermedades de la niñez requerimos que usted sea la persona que responda a este cuestionario.

Si usted decide participar le aseguramos que se mantendrá la confidencialidad de todos los datos que le proporcione a la persona que lo está encuestando, es decir, fuera del grupo de investigación nadie podrá

conocer las respuestas dadas por usted durante esta entrevista.

También queremos que conozca que aún habiendo decidido participar en este estudio puede abstenerse de responder algunas preguntas, igualmente si lo desea tiene el derecho a recibir un documento con el análisis de los datos obtenidos de todos los participantes en la investigación.

Es importante que conozca que esta investigación no permitirá que se den resultados con nombre propio ni con alguna característica que pueda identificarlo a usted y es por eso que necesitamos que diga la verdad en todas las preguntas.

Le reiteramos que los resultados de la investigación servirán para desarrollar un programa de prevención de enfermedades que será de beneficio para los niños y toda la comunidad en general.

Si Usted tiene alguna pregunta adicional sobre este estudio puede contactarse con cualquiera de las siguientes personas: Dr. Miguel Ángel Castro Jiménez al teléfono 6719120 en Bogotá o al 315 6753127, en Bucaramanga con el Dr. Luis Carlos Orozco en el Centro de Investigaciones Epidemiológicas de la Universidad Industrial de Santander, al teléfono 097 6345781.

Acepta Ud. participar en este estudio?

Madre: Si _____ No _____

Padre: Si _____ No _____

Desea que le sea enviado a su domicilio el documento que contiene el análisis global de los datos de la investigación y las recomendaciones correspondientes? SI _____ NO _____

Si el niño está presente y es mayor de 12 años dígame:

niño/a le gustaría que sus papás(o papá o mamá según el caso) participen en este estudio y nos permita investigar las causas de algunas enfermedades en niños de su edad: Si _____ No _____

Nombre del padre participante _____

Firma: _____ CC _____

Nombre madre participante _____

Firma: _____ CC _____

Nombre encuestador _____

Firma _____

Fecha ____/día ____/mes ____/año

Lugar: _____

ANEXO C. Valores de celdas internas para calcular la prueba de Stuart-Maxwell

A continuación se detallan los valores de celdas internas de las variables que tenían más de dos categorías con los que puede calcularse el valor χ^2 de Stuart-Maxwell. Los valores menores a 170 observaciones casos-contróles del vecindario o 176 observaciones casos-contróles institucionales indican que algunos entrevistados no recordaron la respuesta a esa exposición.

Casos y controles del vecindario

Casos y controles institucionales

1. Estudio materno al nacimiento del menor: años completos y aprobados

		Controles					Controles		
		<u>0-5</u>	<u>6-11</u>	<u>12+</u>			<u>0-5</u>	<u>6-11</u>	<u>12+</u>
<u>Casos</u>	<u>0-5</u>	11	20	1			11	17	7
	<u>6-11</u>	9	30	3			11	22	9
	<u>12 +</u>	3	6	2			3	6	2

2. Estudio paterno al nacimiento del menor: años completos y aprobados

		Controles					Controles		
		<u>0-5</u>	<u>6-11</u>	<u>12+</u>			<u>0-5</u>	<u>6-11</u>	<u>12+</u>
<u>Casos</u>	<u>0-5</u>	10	17	2			7	16	4
	<u>6-11</u>	11	23	10			15	21	14
	<u>12 +</u>	6	5	1			1	8	2

3. Clasificación de la edad gestacional

		Controles					Controles		
		<u>Prem</u>	<u>término</u>	<u>Postérm</u>			<u>Prem</u>	<u>término</u>	<u>Postérm</u>
<u>Casos</u>	Prematuro	2	7	0			0	9	0
	A término	9	57	3			13	53	5
	Postérmino	2	5	0			1	5	2

Casos y controles del vecindario

Casos y controles institucionales

4. Clasificación del peso al nacer (en gramos)

		Controles		
		<u><2500</u>	<u>2500-3999</u>	<u>4000 +</u>
	Menor a 2500	1	9	0
<u>Casos</u>	2500-3999	6	51	4
	4000 y más	3	8	1

		Controles		
		<u><2500</u>	<u>2500-3999</u>	<u>4000 +</u>
		0	10	0
		7	57	3
		2	8	1

5. Clasificación de la talla al nacer (centímetros)

		Controles		
		<u><47</u>	<u>47-54</u>	<u>55 +</u>
	Menor a 47	0	8	0
<u>Casos</u>	47-54	10	51	5
	55 y más	1	9	0

		Controles		
		<u><47</u>	<u>47-54</u>	<u>55 +</u>
		0	9	0
		10	57	2
		1	7	2

6. Duración de la lactancia materna (meses)

		Controles			
		<u>0/18 +</u>	<u>1-5</u>	<u>6-11</u>	<u>12-17</u>
	0/18 +	21	11	12	4
	1-5	6	1	7	3
<u>Casos</u>	6-11	5	1	2	2
	12-17	5	2	1	2

		Controles			
		<u>0/18 +</u>	<u>1-5</u>	<u>6-11</u>	<u>12-17</u>
		17	19	8	8
		6	2	6	3
		3	2	2	2
		1	3	6	0