

Factores de riesgo ambientales y perinatales en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica aguda, de una población hospitalaria. Estudio de caso-control

Environmental and perinatal risk factors in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia, from a hospital population. Case-control study

Monserrat Martínez¹, Griselda Talavera², María Liz Benítez², Jabibi Noguera², Mirta Mesquita³

¹Hospital General Pediátrico Niños de Acosta Ñu. San Lorenzo, Paraguay.

²Hospital General Pediátrico Niños de Acosta Ñu. Departamento de Oncohematología. San Lorenzo, Paraguay.

³Hospital General Pediátrico Niños de Acosta Ñu. Departamento de Docencia e investigación. San Lorenzo, Paraguay.

RESUMEN

Introducción: En la Leucemia linfoblástica aguda se han estudiado el rol de factores de riesgo ambientales y genéticos. Menos frecuentemente otros como los perinatales y parentales. El objetivo del estudio fue analizar los factores de riesgo ambientales, parentales y perinatales de los niños con Leucemia linfoblástica aguda (LLA) en tratamiento en el servicio de oncología de un hospital pediátrico. **Materiales y Métodos.** estudio de caso-control, realizado en el departamento de oncohematología de un hospital pediátrico. Los casos fueron niños con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y los controles niños con patología quirúrgica, previamente sanos pareados por edad. Se estudiaron variables ambientales, perinatales y parentales. Los análisis uni y multivariado fueron realizados en SPSS y los resultados se expresaron en OR con IC 95%. El protocolo fue aprobado por el comité de ética institucional. **Resultados:** se incluyó 66 casos y 132 controles. El 33,3 (22/66) vs el 8,3% (11/132) OR 5,5 (IC 95% 2,4 – 12,5 p=0,0001 de los casos y controles respectivamente, eran residentes desde el nacimiento de los departamentos con mayor área de cultivos. En el análisis multivariado el

ABSTRACT

Introduction: The role of environmental and genetic risk factors has been studied in acute lymphoblastic leukemia, but other factors, such as perinatal and parental factors, less so. The objective of the study was to analyze the environmental, parental and perinatal risk factors of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) being treated in the oncology department of a pediatric hospital. **Materials and methods:** This was a case-control study, carried out in the oncohematology department of a pediatric hospital. The cases were children diagnosed with acute lymphoblastic leukemia and the controls were previously healthy children diagnosed with a surgical pathology, matched by age. Environmental, perinatal and parental variables were studied. Univariate and multivariate analysis were performed in SPSS and the results were expressed as OR with 95% CI. The protocol was approved by the institutional ethics committee. **Results:** We included 66 cases and 132 controls. 33.3% (22/66) vs. 8.3% (11/132) OR 5.5 (95% CI 2.4 – 12.5 p=0.0001) of the cases and controls, respectively, had been residents since birth of the departments with larger farmland crop areas. In the multivariate analysis, the risk of being from

Correspondencia: Mirta Mesquita **Correo:** mirtanmr@gmail.com

Conflicto de interés: Las autoras declaran no tener conflicto de intereses.

Fuente de financiamiento: El trabajo no recibió financiación externa.

Recibido: 21/03/2022 **Aceptado:** 07/06/2022

Doi: <https://doi.org/10.31698/ped.49022022002>

 Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0

riesgo de proceder de departamentos con extensas áreas de cultivo fue 3,6 veces mayor, OR 3,6 (IC 95% 1,4 -9) $p=0,008$ ajustado por la edad materna, antecedente de hospitalización neonatal, ocupación paterna y exposición a rayos X. **Conclusiones:** La residencia en zonas con gran extensión de cultivos fue el factor de riesgo ambiental en los niños con LLA de una población hospitalaria.

Palabras claves: Leucemia linfoblástica aguda, niños, factores de riesgo, contaminantes ambientales.

departments with extensive crop areas was 3.6 times higher, OR 3.6 (95% CI 1.4 -9, $p=0.008$) adjusted for maternal age, history of neonatal hospitalizations, paternal occupation, and exposure to X-rays. **Conclusions:** Residence in areas with a large area of crops was the environmental risk factor in children with ALL in a hospital population.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, children, risk factors, environmental contaminants.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de cáncer en la población pediátrica es baja. Entre los más frecuentes se encuentra la leucemia linfoblástica aguda. En países desarrollados su frecuencia, en menores de 15 años es del 30% de todos los tipos de cáncer⁽¹²⁾. Hay escasos reportes de la incidencia de leucemia en Latinoamérica. Hace más de 1 década se reportaba una incidencia de 58,4 por millón en niños mexicanos y 44,9 por millón en niños salvadoreños de 0 a 11 años⁽³⁾.

Las leucemias en los niños provienen a partir de las primitivas células B y T. que sufren cambios moleculares, aun en estado inmaduro. En los últimos años hubo importantes avances en el diagnóstico y tratamiento, basado en estudios moleculares⁽⁴⁾. Los cambios en las líneas, moleculares pueden ser secundarios a eventos prenatales o postnatales relacionados con factores genéticos y epigenéticos, con traslocaciones y mutaciones genéticas⁽⁵⁾. En las últimas décadas no se observó en la población general a nivel mundial, un incremento de las leucemias tanto linfoblástica como mieloblástica, a diferencia de los linfomas tanto Hodgkin como no Hodgkin los cuales disminuyeron en algunas regiones del mundo⁽⁶⁾. Sin embargo, se observó un incremento de la leucemia, especialmente en latinos en los últimos años, de acuerdo a los reportes de los EEUU. Se planteó la hipótesis de que exposición a factores exógenos, ambientales a químicos y partículas de polución podrían constituir factores de riesgo, modificables⁽⁷⁾. Entre los factores de riesgo externos, la evidencia se desprende de estudios observacionales, como los

efectos adversos de la exposición tanto prenatal como post natal a radiaciones ionizantes y la exposición al Benceno. No hay resultados conclusivos sobre los efectos de la exposición a campos magnéticos (radiaciones no ionizantes) provenientes de la electricidad y electrodomésticos como radio, televisor, además de celular tablet entre otros y la exposición materna a tabaco y alcohol⁽⁸⁵⁾.

A partir de la década de los noventa, con la utilización de semillas genéticamente modificadas en la agricultura industrial, con mayor rendimiento económico, y requerimiento de pulverizaciones periódicas de los campos de cultivo, la utilización de pesticidas, fungicidas y herbicidas, principalmente el glifosato se incrementó en todo el mundo⁽⁹⁾.

Se ha reportado mayor riesgo de leucemia en hijos de madres con residencia próxima a grandes áreas de cultivo, posiblemente relacionado al uso de pesticidas⁽¹⁰⁾. En Latinoamérica la alta incidencia de leucemia en niños, principalmente varones, se ha asociado al uso de insecticidas en la casa y a la exposición de pesticidas en las cercanías de campos de cultivos, en Costa Rica⁽¹¹⁾.

En Paraguay el cultivo de soja cubre el 80% de las tierras agrícolas y se concentran en 4 departamentos del país: Alto Paraná, Itapúa, Canindeyú y Caaguazú⁽¹²⁾. Por otro lado el 85% de los fitosanitarios importados son fungicidas y herbicidas entre los que se destaca el glifosato⁽¹³⁾. Existe evidencia de citotoxicidad y genotoxicidad, determinado por el test del micronúcleos y el ensayo cometa

respectivamente, en niños con residencia a menos de 1 km de un campo de soja en el departamento de Canindeyú⁽¹⁴⁾.

En este contexto el objetivo del presente estudio fue analizar los factores de riesgo ambientales, y perinatales de los niños con LLA en tratamiento en el servicio de oncología de un hospital pediátrico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y Población

Estudio de caso – control realizado en el Hospital General Pediátrico Niños de Acosta Ñu. Fueron incluidos como casos prevalentes, los pacientes de 0 a 18 años, que se encontraban en distintas etapas del tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) en el departamento de hematología del Hospital., en el periodo de enero del 2013 a diciembre del 2018. Los controles fueron pacientes sin patología de base, hospitalizados para intervención quirúrgica (apendicitis aguda o hernia entre otras), en el mismo periodo de tiempo, por muestreo sistemático y pareados por edad con los casos. Fueron excluidos los pacientes (casos) que fallecieron en el periodo de estudio.

Reclutamiento y definición de las variables

Los casos fueron identificados a partir de la base de datos del departamento de oncohematología. Mientras que los controles a partir de la base de datos de las urgencias pediátricas. Se realizó la revisión de las historias clínicas de los participantes. Todos los datos fueron corroborados por medio de entrevista telefónica con los padres de los pacientes, previo consentimiento informado verbal.

La variable de resultado fue la LLA (casos). Las principales variables independientes fueron: la residencia desde el nacimiento o periodo prenatal en los cuatro departamentos con mayor extensión de cultivos de soja, Alto Paraná, Itapúa, Canindeyú y Caaguazú, en ese orden de acuerdo con el informe de la Cámara paraguaya de Exportadores y comercializadores de cereales y oleaginosas⁽¹²⁾ la presencia de artefactos que emiten campos electromagnéticos, la exposición a rayos X, la edad (en el momento del parto) y ocupación materna y la ocupación paterna. Otras covariables fueron el peso

de nacimiento y la edad gestacional, la exposición materna al tabaco y el alcohol durante el embarazo y la hospitalización de los participantes, en el periodo neonatal.

Se planteó la hipótesis alternativa a dos colas que existía diferencias en la procedencia de los casos y controles.

La ocupación materna se definió como el trabajo principal que realiza, como quehaceres de la casa, empleadas y agricultora a aquellas que trabajan activamente en las chacras. La ocupación del padre se definió como el principal trabajo que realiza; empleados, jornaleros, albañiles y agricultor (persona cuyo trabajo principal consiste en el cultivo de la tierra).

Exposición a campos electromagnéticos se definió como la tenencia de aparatos electrónicos y electrodomésticos en la casa (más de 1) y la residencia cercana a central eléctrica de la Administración estatal (100m o menos).

Exposición a rayos X, se consideró por la exposición a estudios de imágenes como radiografías y tomografías (más de 2 estudios).

Tamaño de la muestra

Con la calculadora Granmo, para casos y controles, aceptando un riesgo alfa 0,05 y un riesgo beta inferior a 0,20, para una proporción de controles expuestos de 0,39 (estudio de Costa Rica⁽¹¹⁾) y un OR 2,5 fue necesario incluir 65 casos y 130 controles.

Análisis de los datos

Los datos fueron analizados en el SPSS v.21, utilizando estadística descriptiva e inferencial. Las variables cuantitativas se expresaron en medianas con rangos intercuartílicos por presentar una distribución no normal (test de Kolmogorov Smirnov). Las variables cualitativas se expresaron en porcentajes. La asociación de variables cuantitativas se realizó con la U Mann Whitney. La asociación entre variables cualitativas se realizó con la prueba de chi cuadrado y el Test Exacto de Fisher según necesidad. Los factores de riesgo se expresaron en OR en sus intervalos de confianza al 95%. Los factores de riesgo con significación

estadísticas en el análisis bivariado fueron introducidos en regresión logística binaria, por el método intro. Se clasificaron a las variables dicotómicas 0 y 1. Se consideró un error alfa del 5%.

Aspectos éticos

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de ética del Hospital pediátrico Niños de Acosta Ñu con consentimiento informado verbal de los padres durante la entrevista.

RESULTADOS

Durante el periodo del estudio, ingresaron 104 pacientes con LLA, de los cuales fallecieron 40, fueron incluidos 66 casos. De los 1977 pacientes que llenaron los criterios de inclusión para controles, por muestreo aleatorio sistemático fueron incluidos 132 controles. Figura 1.

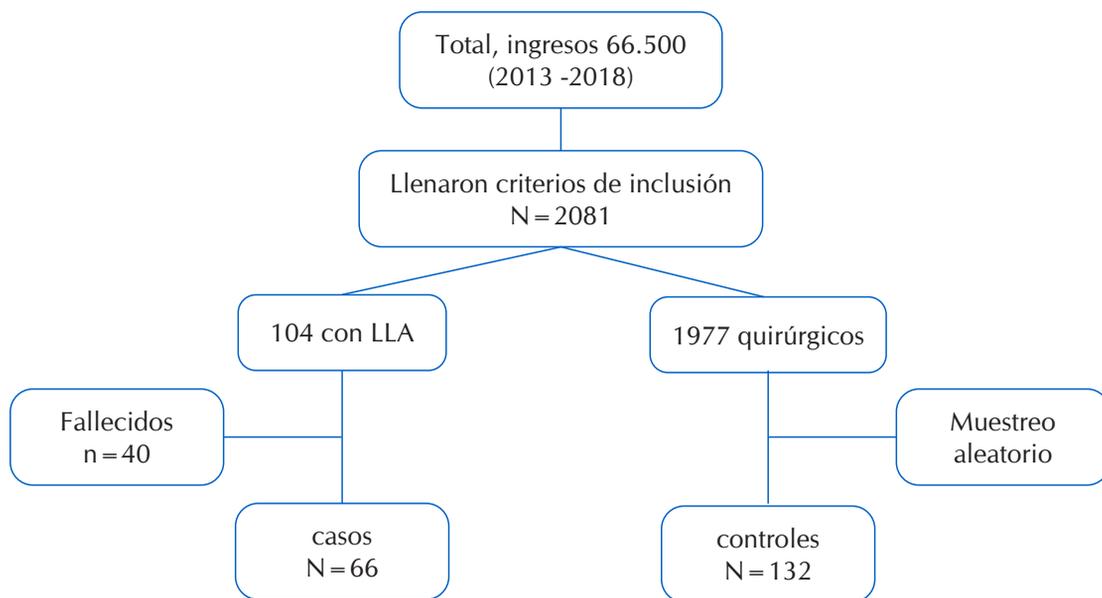


Figura 1. Flujograma: casos y controles periodo 2013 -2014.

Las características generales de la población total, casos y controles se presentan en la Tabla 1.

Comparando los factores perinatales, los casos tuvieron menos antecedente de hospitalización en el periodo neonatal comparado con los controles 22,7% (15/66) vs 37,9% (50/132); OR 0,5 IC 95% 0,27 -0,94 p=0,03. Ver Tabla 2.

El 33% (22/66) de los casos residían desde el nacimiento en zonas de grandes áreas de cultivos de soja principalmente vs el 8,3% (11/132) en los controles (OR 5,5 IC 95% 2,4 -12,5 p=0,000(x2) que residían en otras zonas. El 18,2% (12/66) de los niños con LLA tenían padres agricultores vs el 8,3%

(11/132) observado en los controles (OR 2,4 IC 95% 1 -5,8 p=0,04 x2).

Hubo exposición a rayos en el 21,2% (14/66) de los casos vs 37,9% (50/132) en los controles (OR IC 95% 0,40,20,8 p=0,03 X2).

La mediana de edad materna en el momento del parto fue de 35 (29 -40) vs 30 años (27 - 36) p=0,01 en el grupo de casos y controles respectivamente. Otros datos se muestran en la Tabla 3.

Se realizó la regresión logística binaria de las variables significativas en el análisis bivariado. En la Tabla 4 puede observarse los resultados.

Tabla 1. Características generales de la población estudiada N= 198.

Datos demográficos	Mediana (RIC)		Datos parentales	Mediana RIC	
Edad niños (años)	8,3 (7 - 12)		Edad materna	30,5 (27 - 38)	
Sexo	n	%	Nivel educativo materno	n	%
Femenino	97	49	> 9 años	109	55,1
Masculino	101	51	≥ 9 años	89	44,9
Procedencia			Ocupación Paterna		
Departamento central	126	63,6	Chofer	34	17
San Pedro	13	6,6	Comerciante	34	17
Itapúa	12	6,1	Vendedor	33	16,5
Caaguazú	9	4,5	Agricultor	24	12
Cordillera	7	3,5	Albañil	17	8,5
Alto Paraná	6	3	Empleado	12	6
Canindeyú	6	3	Electricista	11	5,5
Pte. Hayes	4	2	Contador	5	2,5
Concepción	4	2	Policía	3	1,5
Guaira	3	1,5	Técnico	3	1,5
Paraguarí	3	1,5	Carpintero	2	1
Caazapá	2	1	Mecánico	2	1
Amambay	1	0,5	Profesor	2	1
Boquerón	1	0,5	Guardia seguridad	2	1
Ñeembucú	1	0,5	Otros	16	8
Hábitos maternos			Ocupación materna		
Tabaco			QHD	170	85,9
No	194	98	Empleada	7	3,5
SI	2	2	Otros	21	10,6
Alcohol			Factores ambientales		
No	191	96,5	Residencia zonas cultivo		
SI	7	3,5	No		
Antecedentes perinatales			Si	172	86,9
Peso de nacimiento g	Mediana RIC		Exposición Rayos X		
	3500 (3000 - 4000)		No		
Edad gestacional semanas	38 (38 - 39)		Si	26	13,1
Hospitalización periodo neonatal	n	%			
No			No		
Si	133	67,2	Si	134	67,7
	65	32,8		64	32,3
Número de equipos electrónicos en la casa			Central eléctrica < 100m de la casa		
1	86	43,4	NO	182	91,9
> 1	112	56,6	Si	16	8,1

Tabla 2. Datos edad de los participantes al ingreso al estudio, sexo, y antecedentes perinatales de los casos y controles N=198

	Casos n = 66		Controles n = 132		OR (IC 95%)	p
Edad (años)	Mediana RIC*		Mediana RIC			
	8,3 (6,4 - 11,2)		8 (6 - 12)			0,81 ^a
Sexo	n	%	n	%		
Femenino	34	51,5	63	47,7	0,85 (0,4 - 1,5)	0,61 ^b
Masculino	32	48,5	69	52,3		
Peso de nacimiento g	Mediana RIC*		Mediana RIC			0,97 ^a
	3500 (3100 - 4000)		3000 (3000 - 4000)			
Edad gestacional (semanas)	38,5 (38 - 40)		38 (38 - 39)			0,07 ^a
Hospitalización neonatal	n	%	n	%		
No	51	77,3	82	62,1	0,50 (0,2 - 0,94)	0,03 ^b
SI	15	22,7	50	37,9		

*Rango intercuartílico, a = U Mann Whitney, b = x2

Tabla 3. Principales variables independientes y otras covariables en casos y controles

	Casos n = 66		Controles n = 132		OR (IC 95%)	p
Procedencia	n	%	n	%		
Central y otros	44	66,7	121	91,7	5,5 (2,4 - 12,5)	0,0001 ^a
Zonas de cultivos**	22	33,3	11	8,3		
CEM en el hogar						
No	27	40,1	59	44,7	1,1 (0,6 - 2)	0,61 ^a
SI	39	59,1	73	55,3		
Proximidad CE2						
No	58	87,8	124	93,9	2 (0,7 - 5)	0,14 ^a
Si	8	12	8	6,1		
Exposición Rayo x						
No	52	78,8	82	62,1	0,4 (0,2 - 0,8)	0,03 ^a
SI	14	21,2	50	37,9		
Ocupación paterna						
Agricultor	12	18,2	11	8,3	2,4 (1 - 5,8)	0,04 ^a
Otros	54	81,8	121	91,7		
Ocupación materna						
QHD 3	57	86,4	113	85,6	1 (0,4 - 2,5)	1 ^a
Otros	9	13,6	19	14,4		
Exposición al tabaco						
No	64	97	130	98,4	2 (0,2 - 14)	0,40 ^b
SI	2	3	2	1,6		
Exposición al alcohol						
No	65	98,5	126	95,5	0,3 (0,4 - 2,7)	0,25 ^b
Si	1	1,5	6	4,5		
Escolaridad materna						
Primaria	35	53	54	40,9	1,6 (0,8 - 2,9)	0,10 ^a
Secundaria/terciaria	31	47	78	79,1		
Edad materna						
Mediana RIC *	35 (29 - 40)		30 (27 - 36)			0,01 ^c

* Mediana Rangos intercuartílicos ; 1 = Campo electromagnético en el hogar (mas de 2) 2 = Central eléctrica 3 = Quehaceres domésticos; a = x2 b = Test Exacto de Fisher c = U Mann Whitney

**Departamentos de mayor extensión de cultivos: Casos: Itapúa = 9, Caaguazú = 7, Alto Paraná = 3, Canindeyú = 3
Controles Itapúa = 3 Canindeyú = 3, Alto Paraná = 3 Caaguazú = 2

Tabla 4. Factores ambientales, familiares y perinatales asociados al riesgo de Leucemia linfoblástica aguda en la población pediátrica estudiada. Análisis multivariado

	β	OR (IC 95%)	p
Edad materna	0,03	1 (0,9- 1)	0,10
Hospitalización neonatal	0,17	1,1 (0,4 -3,7)	0,76
Exposición Rayos X	0,96	0,4 (0,1 -1,2)	0,10
Residencias aéreas de cultivo	1,28	3,6 (1,4 -9)	0,008
Padre agricultor	0,47	1,6 (0,6 -4,3)	0,34

DISCUSIÓN

En el presente estudio entre los factores ambientales estudiados se encontró asociación entre la LLA en una población pediátrica y la residencia en los departamentos con mayor extensión de cultivos, principalmente de soja. Estos cultivos utilizan semillas transgénicas y necesitan de pulverizaciones periódicas, en las distintas etapas del crecimiento⁽¹⁰⁾. Con estos resultados no se puede afirmar una relación de causalidad sino de asociación. Indirectamente se conoce a través del informe del organismo de control de importación de fitosanitarios que el 85% de los mismos, son herbicidas, principalmente glifosato y fungicidas.⁽¹³⁾ La asociación de la LLA en poblaciones rurales, con residencia cercana a campos de cultivos, se han reportado en algunos estudios observacionales. Hyland y col. en un estudio de caso control, basado en la población de niños con LLA en Costa Rica encontró que la exposición ambiental a pesticidas durante el embarazo, y en la niñez se asoció a un riesgo 1,6 veces más que los controles⁽¹¹⁾.

En un estudio de caso control basado en una población hospitalaria, similar a la reportada en este estudio, realizado en Brasil, el riesgo de LLA en niños cuyas madres se expusieron a pesticidas fue ligeramente inferior a los reportado en nuestro estudio. Los casos presentaron un riesgo 2 veces más que los controles. La población incluida tenía una edad menor a 2 años a diferencia del presente estudio que incluyó a niños de mayor edad⁽¹⁵⁾.

La exposición ambiental de los niños a pesticidas se ha asociado a daño del DNA medido por el test del micronúcleo y el ensayo cometa en poblaciones de Polonia⁽¹⁶⁾ y de Malasia⁽¹⁷⁾ resultado similar se encontró en Paraguay en una población rural del

departamento de Canindeyú, el tercero con mayor área de cultivo, utilizando el ensayo cometa y el test de Micronúcleos⁽¹⁴⁾. La rotura de la cadena de DNA y de cromosomas se ha asociado con bajos niveles de colinesterasa en sangre producidos por la exposición a pesticidas. La genotoxicidad podría llevar a proliferación incontrolable de células que los podría predisponer al cáncer en el futuro⁽¹⁸⁾.

Entre los herbicidas, el más utilizado no solo en Paraguay sino en Latinoamérica y en el mundo se encuentra el glifosato⁽⁹⁾. Este es un compuesto acción herbicida, de amplio uso no solo en la agricultura de productos genéticamente modificados, sino también de uso residencial. En el año 2015 la agencia internacional de la investigación para el cáncer (IARC) por sus siglas en inglés, etiquetó al glifosato como probable carcinogénico humano⁽¹⁹⁾.

Una revisión sistemática sobre exposición a glifosato y riesgo de cáncer del sistema linfohematopoyético, que incluyó linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin mieloma múltiple y leucemias no encontró asociación positiva. Sin embargo los autores manifestaron la gran heterogeneidad de los estudios en cuanto a la medición de la exposición y las dificultades para realizar mediciones directas de la concentración del toxico en muestras biológicas⁽²⁰⁾. Esta situación indica la necesidad de más estudios con mayor rigor metodológico para obtener evidencias más robustas. Aún hay grandes brechas en el conocimiento de la acción del glifosato sobre la salud humana. En Europa se han iniciado los procesos para la expiración de los permisos para su uso en Europa entre el 2022 y el 2023⁽²¹⁾.

En relación con otros factores asociados a LLA de acuerdo a la literatura, como el elevado peso de nacimiento y la ocupación parenteral de agricultor, en el presente estudio, en el análisis bivariado, los niños con LLA tenían mayor peso de nacimiento que los controles, y mayor porcentaje de padres agricultores. Sin embargo, cuando se ajustaron por otras variables no fueron factores de riesgo significativos. Resultado similar reporta un estudio de caso-control realizado en Grecia⁽²²⁾.

Entre los factores de riesgo parentales asociados a LLA, se ha reportado, la edad materna igual o mayor a 40 años el momento del nacimiento⁽²³⁾. En el presente estudio en el análisis bivariado la edad de las madres de los niños con LLA, en el momento del parto, fue significativamente mayor que los controles, pero en el análisis ajustado por otras variables no se observó diferencias en ambos grupos. Resultados similares encontraron Ezzat et al. en un estudio realizado en Egipto⁽²⁴⁾. La exposición a rayo X, a través de estudios de imágenes fue significativamente mayor en los controles, posiblemente asociado a la mayor frecuencia de hospitalizaciones en el periodo neonatal en este grupo de niños.

Los electrodomésticos, aparatos electrónicos como celulares, computadoras, tabletas entre otros, cuando se encuentran conectados producen un campo electromagnético y la exposición humana a los mismos se ha asociado a diversas afecciones crónicas entre ellas el cáncer⁽²⁵⁾. En el estudio presentado no se encontró diferencias entre los casos y los controles.

El presente estudio presenta limitaciones propias de los estudios observacionales, basados en una población hospitalaria. No se determinó la distancia de la vivienda a campos de cultivos, solo las referencias de la historia clínica y corroborada por los padres en la entrevista telefónica realizada. Tampoco se recogió dato sobre los antecedentes familiares de cáncer. Sin embargo, aporta datos que pueden ser usados para un estudio prospectivo más

amplio, sobre los efectos de la exposición ambiental a una gran variedad de químicos, entre ellos el glifosato, sobre la salud de las personas vulnerables como las mujeres, embarazadas y niños.

Es imperativo buscar un balance entre las ventajas económicas que la agricultura a gran escala aporta al país, y la salud de la población en general y de los niños en especial.

CONCLUSIONES

La procedencia de departamentos con extensas áreas de cultivo de soja fue el factor de riesgo ambiental asociado a LLA en la población pediátrica estudiada.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Montserrat Martínez

Elaboración del protocolo de investigación, recolección de datos, análisis de los datos, redacción del manuscrito, aprobación de la versión final.

Griselda Talavera

Supervisión del protocolo de investigación, recolección de datos, redacción del protocolo de investigación, aprobación de la versión final

María Liz Benítez

Supervisión del protocolo de investigación, recolección de datos, redacción del protocolo de investigación, aprobación de la versión final.

Jabibi Noguera

Supervisión del protocolo de investigación, recolección de datos, redacción del protocolo de investigación, aprobación de la versión final.

Mirta Mesquita

Concepción del tema, supervisión del protocolo de investigación, análisis de los datos, redacción del manuscrito, corrección y aprobación de la versión final.

REFERENCIAS

1. Seth R, Singh A. Leukemias in Children. *Indian J Pediatr* 2015;82(9):817-24. doi: 10.1007/s12098-015-1695-5
2. Kaplan JA. Leukemia in children. *Pediatr Rev.* 2019; 40(7):319-31. doi: 10.1542/pir.2018-0192
3. Mejía-Arangur JM, Bonilla M, Lorenzana R, Juárez-Ocaña S, de Reyes G, Pérez-Saldivar ML, et al. Incidence of leukemias in children from El Salvador and Mexico City between 1996 and 2000: Population-based data. *BMC Cancer.* 2005; 5:10-4. doi: 10.1186/1471-2407-5-33
4. Agarwal M, Seth R, Chatterjee T. Recent Advances in Molecular Diagnosis and Prognosis of Childhood B Cell Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL). *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2021; 37(1):10-20. doi: 10.1007/s12288-020-01295-8
5. Jin MW, Xu SM, An Q, Wang P. A review of risk factors for childhood leukemia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(18):3760-4.
6. Linet MS, Brown LM, Mbulaiteye SM, Check D, Ostroumova E, Landgren A, et al. International long-term trends and recent patterns in the incidence of leukemias and lymphomas among children and adolescents ages 0-19 years. *Int J Cancer.* 2016; 138(8):1862-74. doi: 10.1002/ijc.29924
7. Whitehead TP, Metayer C, Wiemels JL, Singer AW, Miller MD, Wiemels J. Childhood Leukemia and Primary Prevention. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2016;46(10):317-52. doi: 10.1016/j.cppeds.2016.08.004
8. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: A review. *Environ Health Perspect.* 2007; 115(1):138-45. doi: 10.1289/ehp.9023
9. Andreotti G, Koutros S, Hofmann JN, Sandler DP, Lubin JH, Lynch CF, et al. Glyphosate Use and Cancer Incidence in the Agricultural Health Study. *J Natl Cancer Inst.* 2018; 110(5):509-16. doi: 10.1093/jnci/djx233
10. Patel DM, Gyldenkerne S, Jones RR, Olsen SF, Tikellis G, Granström C, et al. Residential proximity to agriculture and risk of childhood leukemia and central nervous system tumors in the Danish national birth cohort. *Environ Int.* 2020; 143(December 2019):105955. doi: 10.1016/j.envint.2020.105955
11. Hyland C, Gunier RB, Metayer C, Bates MN, Wesseling C, Mora AM. Maternal residential pesticide use and risk of childhood leukemia in Costa Rica. *Int J Cancer.* 2018;143(6):1295-304. doi: 10.1002/ijc.31522
12. Cámara Paraguaya de Exportadores y Comercializadores de Cereales y Oleaginosas. Ranking Mundial: 2020-2021 [Sitio web]. CAPECO; 2021. Disponible en: <https://capeco.org.py/ranking-mundial-es/>
13. Servicio Nacional de Calidad y sanidad vegetal y de semillas. Anuario estadístico 2019. Senave; 2019. 34 p.
14. Benitez S, Franco D, Segovia J, Avalos D, Denis M, Ovelar C, et al. DNA damage induced by exposure to pesticides in children of rural areas of Paraguay. *Indian J Med Res.* 2019;150:290-6. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1497_17
15. Ferreira JD, Couto AC, Pombo-de-Oliveira MS, Koifman S. In utero pesticide exposure and leukemia in Brazilian children < 2 years of age. *Environ Health Perspect.* 2013; 121(2):269-75. doi: 10.1289/ehp.1103942
16. Kapka-Skrzypczak L, Czajka M, Sawicki K, Matysiak-Kucharek M, Gabelova A, Sramkova M, et al. Assessment of DNA damage in Polish children environmentally exposed to pesticides. *Mutat Res - Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2019;843:52-6. doi: 10.1016/j.mrgentox.2018.12.012
17. Sutris JM, How V, Sumeri S, Mohammad H, Ghazi HF, Isa ZM. Genotoxicity following Organophosphate Pesticides. *Int J Occup Environ Health.* 2016; 7(January, 2016):42-51. doi: 10.15171/ijoem.2016.705
18. How V, Hashim Z, Ismail P, Said S, Omar D, Bahri Mohd Tamrin S. Exploring Cancer Development in Adulthood: Cholinesterase Depression and Genotoxic Effect From Chronic Exposure to Organophosphate Pesticides Among Rural Farm Children. *J Agromedicine.* 2014;19(1):35-43. doi: 10.1080/1059924X.2013.866917
19. WHO. Q&A on Glyphosate [Internet]. WHO; 2016. Disponible en: https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/11/QA_Glyphosate.pdf
20. Chang ET, Delzell E. Systematic review and meta-analysis of glyphosate exposure and risk of lymphohematopoietic cancers. *J Environ Sci Heal - Part B Pestic Food Contam Agric Wastes.* 2016;51(6):402-34. doi: 10.1080/03601234.2016.1142748
21. Connolly A, Coggins MA, Koch HM. Human Biomonitoring of Glyphosate Exposures: State-of-the-Art and Future Research Challenges. *Toxics.* 2020; 8(3):60. doi: 10.3390/toxics8030060
22. Kyriakopoulou A, Meimeti E, Moisoglou I, Psarrou A, Provatopoulou X, Dounias G. Parental Occupational Exposures and Risk of Childhood Acute Leukemia. *Mater Sociomed.* 2018; 30(3):209-214. doi: 10.5455/msm.2018.30.209-214

23. Marcotte EL, Druley TE, Johnson KJ, Richardson M, von Behren J, Mueller BA, et al. Parental Age and Risk of Infant Leukaemia: A Pooled Analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2017; 31(6):563-72. doi: 10.1111/ppe.12412

24. Ezzat S, Rashed WM, Salem S, Dorak MT, El-Daly M, Abdel-Hamid M, et al. Environmental, maternal, and reproductive risk factors for childhood acute lymphoblastic leukemia in Egypt: A case-control study. *BMC Cancer.* 2016; (16):662. doi: 10.1186/s12885-016-2689-z

25. Belyaev I, Dean A, Eger H, Hubmann G, Jandrisovits R, Kern M, Kundi M, et al. EUROPAEM EMF Guideline 2016 for the prevention, diagnosis and treatment of EMF-related health problems and illnesses. *Rev Environ Health.* 2016; 31(3):363-97. doi: 10.1515/reveh-2016-0011