



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
“ DR. ENRIQUE ORTEGA MOREIRA ”**

**RELACIÓN DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA
AGUDA CON LA EXPOSICIÓN A AGROQUÍMICOS EN
NIÑOS, HOSPITAL SOLCA GUAYAQUIL: 2010-2020**

Artículo presentado como requisito para la obtención del título:

Médico

Por la (os) estudiante(s):

**María de los Ángeles Fernández Manrique
Juan Manuel Chacón Paez**

Bajo la dirección de:

MSc. Dra. Gonzáles-Longoria Boada Lourdes

**Universidad Espíritu Santo
Carrera de Medicina
Samborondón - Ecuador
Septiembre del 2023**

RELACIÓN DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA CON LA EXPOSICIÓN A AGROQUÍMICOS EN NIÑOS, HOSPITAL SOLCA GUAYAQUIL: 2010-2020 - RELATIONSHIP OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA WITH EXPOSURE TO AGROCHEMICALS IN CHILDREN, HOSPITAL SOLCA GUAYAQUIL: 2010-2020

Fernández Manrique María de los Angeles¹
Chacón Páez Juan Manuel²
González-Longoria Lourdes³

¹Universidad de Especialidades Espíritu Santo

Fechas

Recibido: 01.08.2023

Revisado: 13.09.2023

Aprobado: 27.09.2023

Resumen

La asociación entre la leucemia linfoblástica aguda en la población pediátrica y la exposición a agroquímicos ha sido sugerida en estudios. Sin embargo, en Ecuador la bibliografía no es concluyente. El objetivo del estudio fue determinar si existe una relación entre la enfermedad en niños de 0 a 4 años de edad y la exposición a agroquímicos, en comparación con un grupo control. Además, se describieron características sociodemográficas y distribución geográfica. Se realizó un estudio observacional, analítico y de tipo caso-control, utilizando un muestreo no probabilístico a conveniencia. Todos los casos de niños con leucemia (n=42) entre el 2010-2020 fueron obtenidos de las historias clínicas del hospital SOLCA de Guayaquil; la población control (n=84) fue identificada del registro de pacientes del sistema del Centro de Salud Saucos 3. Los datos no registrados se obtuvieron mediante encuestas telefónicas hacia los padres. Se encontró que los casos no están relacionados con una mayor exposición a agroquímicos en los padres (OR:0.92, IC95%: 0.28-2.67), madres (OR:0.67, IC 95%: 0.17-2.19), o en ambos progenitores (OR:0.75, IC95%: 0.25-2.02). La mayoría de pacientes habitaron el área urbana (82.2%); Guayas fue la provincia de residencia más frecuente (71.3%) seguida de Los Ríos (7.9%) y Manabí (7.9%). Los resultados sugieren que no hay una asociación estadísticamente significativa entre la leucemia linfoblástica aguda en niños y la exposición a agroquímicos.

Palabras clave: Cáncer pediátrico, Leucemia linfoblástica aguda, Agroquímicos, Exposición ambiental, Distribución geográfica, Ecuador

Abstract

The association between acute lymphoblastic leukemia in the pediatric population and exposure to agrochemicals has been suggested in studies. However, in Ecuador, the bibliography needs to be more conclusive. The study aims to determine if there is a relationship between the disease of children from 0 to 4 years of age and exposure to agrochemicals, compared to a control group. In addition, the study described sociodemographic characteristics and geographic distribution. An observational, analytical, and case-control study was carried out using non-probabilistic convenience sampling. All cases of children with leukemia (n=42) between 2010-2020 were obtained from the medical records of the SOLCA hospital in Guayaquil. The control population (n=84) was identified from the patient registry of the Saucos 3 Health Center system. Unregistered data were obtained through telephone surveys directed at parents. It was found that leukemia cases are not related to greater exposure to agrochemicals in fathers (OR:0.92, IC95%: 0.28-2.67), mothers (OR:0.67, IC 95%: 0.17-2.19) or in both parents (OR:0.75, IC95%: 0.25-2.02). The majority of patients lived in the urban area (82.2%); Guayas was the province with the most frequent residence (71.3%), followed by Los Ríos (7.9%) and Manabí (7.9%). The results suggest no statistically significant association between ALL in children and agrochemical exposure.

Keywords: Pediatric cancer, Acute lymphoblastic leukemia, Agrochemicals, Environmental exposure, Geographic distribution, Ecuador

Introducción

Las leucemias son un grupo de trastornos neoplásicos heterogéneos de los glóbulos blancos y se clasifican en dos tipos: mieloide y linfoide, los cuáles a su vez se pueden clasificar dependiendo de la presentación en aguda o crónica (1). La leucemia linfocítica aguda o leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia maligna más común diagnosticada en niños menores de 15 años de edad. A nivel mundial, presenta una incidencia aproximada de hasta 5 casos por cada 100,000 habitantes (2). Ecuador presenta una de las tasas de incidencia más altas de la región sudamericana, con un aproximado de 6 casos nuevos por cada 100,000 habitantes masculinos y 5.6 casos nuevos por cada 100,000 habitantes femeninas menores de 15 años. De igual forma, la LLA ocupa el primer lugar en frecuencia de neoplasias malignas en la población pediátrica de la provincia del Guayas, Ecuador (3, 4)

Esta patología que es fenotípicamente y genéticamente heterogénea, presenta una etiología multifactorial y en la mayoría de los casos se desconoce su causa (2). Sin embargo, son varios los factores de riesgo descritos, entre ellos: la edad, el sexo del infante, antecedentes familiares, la región de vivienda que puede ser urbana o rural (sectores agrícolas), exposición temprana a radiación, tratamiento previo con quimioterapia, exposición a benceno, tabaco o alcohol durante el periodo de embarazo o primeros años de vida y múltiples síndromes genéticos y factores hereditarios (5, 6, 7). Entre los químicos ambientales, la exposición a agroquímicos es otro factor de riesgo a considerar en el desarrollo de LLA pediátrica (8, 9).

Los agroquímicos son un grupo diverso de compuestos tóxicos que presentan utilidad en el área agrícola para el control de plagas. De forma general, se conocen como pesticidas o plaguicidas y se encuentran subgrupos como los herbicidas, insecticidas o fungicidas. Fuera del área laboral, algunos son fácilmente accesibles para su uso en el hogar, como el caso de los compuestos organofosforados que se utilizan para controlar plagas de insectos. Actualmente, se encuentran ampliamente distribuidos en el medio ambiente, situación que aumenta la exposición generalizada y representa una problemática en la salud (9).

Al hablar de la exposición a agroquímicos, se debe considerar el tiempo de exposición ambiental. Entre las fuentes de exposición se encuentra la contaminación indirecta por exposición de los padres a pesticidas, la exposición directa de los niños y la exposición de los padres en el periodo perinatal (10). Estos compuestos poseen la capacidad de acumularse en los tejidos humanos y aumentar su tiempo de exposición. En la población pediátrica, esta exposición representa una mayor preocupación puesto que su capacidad de detoxificación y excreción de estas sustancias no es óptima. Simultáneamente, los niños menores a 5 años presentan una capacidad de división celular aumentada debido al proceso de crecimiento que sobrellevan, factor que vuelve

más vulnerables a que sufran efectos tóxicos sistémicos de los agroquímicos, así como complicaciones a corto o largo plazo como el desarrollo de neoplasias malignas (11).

De igual modo, se debe de considerar la proximidad residencial hacia las fuentes de exposición, tomando en cuenta las zonas urbanas o rurales. En diversos estudios se ha determinado que los pesticidas agrícolas aplicados cerca de los hogares son otra fuente de exposición. Esto ocurre particularmente en las áreas rurales, ya que como se ha demostrado en el estudio “Northern California Childhood Leukemia Study”, las concentraciones de pesticidas en el aire ambiente son más altas en residencias cercanas a zonas de cultivo agrícolas, en comparación con zonas residenciales no agrícolas (11). Sin embargo, se ha estudiado que la exposición a pesticidas en zonas urbanas pobres de África, es un problema de salud pública importante que aumenta la morbilidad. Esta situación puede deberse a la distribución y venta ilegal de estos compuestos en las calles de las áreas de bajo nivel socioeconómico (12).

En concordancia con la bibliografía, la revisión sistemática de Karalexi et al. (13) y Nelson (14), determinó que la asociación entre el medio ambiente o la exposición ocupacional a pesticidas por tiempo prolongado, es un factor predisponente para desarrollar leucemia aguda en niños. Adicionalmente, los hallazgos del estudio del Consorcio Internacional de Leucemia Infantil demostraron que existe una asociación moderada entre la exposición paterna a pesticidas y la LLA en niños de 5 años de edad. En esta revisión sistemática, se tomaron como variables la exposición a pesticidas, evaluando la exposición como: “sí hubo exposición” y en caso de que no hubiese como “ninguna o mínima probabilidad”. En dicho estudio, los periodos de tiempo de interés fueron alrededor del embarazo y primeros años de la infancia, debido a que se sugiere que la exposición paterna previa a este periodo podría lesionar líneas celulares germinales y la exposición materna posterior puede afectar al feto (15).

El estudio ESCALE (Epidemiological Study on Childhood Cancer and Leukemia) incluyó datos de exposición paterna durante todo el periodo del embarazo y la recopilación de datos se llevó a cabo mediante entrevistas telefónicas con las madres y controles utilizando cuestionarios estructurados (16). De forma similar, un estudio de Costa Rica obtuvo datos de exposición de los padres mediante la realización de encuestas electrónicas; adicionalmente, los casos con leucemia fueron obtenidos de un registro hospitalario y los controles de registros nacionales (17).

Sin embargo, es importante considerar otros estudios relevantes en este contexto. Un estudio en Suiza que incluyó 503 pacientes pediátricos, determinó que no hubo una asociación entre la exposición paterna a pesticidas y el riesgo de leucemia aguda; sugiriendo que la relación paterna a pesticidas y la leucemia infantil podría no presentar una asociación concluyente en discrepancia a suposiciones iniciales (18). Otro estudio sistemático de Van et al, que tomó 35 estudios, no encontró asociación

significativa entre la LLA en niños y la exposición ocupacional paterna, pero sí determinó una asociación con la exposición ocupacional materna (10).

En Ecuador, un estudio pediátrico demostró un aumento moderado del riesgo de leucemia en un sector urbano utilizando mapas de distribución geográfica de la enfermedad; sin embargo no se encontraron factores de riesgo específicos y se planteó que estudios analíticos a futuro deben realizarse para abordar adecuadamente esta interrogante (8). Otro estudio realizado en el hospital SOLCA de Quito, encontró que la supervivencia fue mayor en los pacientes con LLA no expuestos a agroquímicos en comparación a los expuestos; la población estudiada sin embargo, incluyó pacientes de todas las edades que no presentaron otro tipo de neoplasia (19). Por otro lado, se ha encontrado evidencia en el estudio ecuatoriano de Sánchez et al., relacionada con trabajadores agrícolas. Estos resultados carecen de relevancia en el contexto de investigaciones pediátricas, destacando así la escasez de estudios orientados hacia esta población vulnerable dentro del país (20).

El sector agrícola ecuatoriano es una industria que representa aproximadamente el 29% de todos los puestos de trabajo y es la segunda fuente de ingreso económico, siendo dependiente del uso de agroquímicos para el control de plagas e insectos y de esa forma controlar los niveles de productividad (21). De acuerdo con el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), al menos 2 de cada 10 personas que trabajan en la producción agrícola y utilizan agroquímicos, han recibido algún tipo de formación técnica en cuanto al manejo, uso adecuado y precauciones (22).

Adicionalmente, un reporte de vigilancia epidemiológica del Ministerio de Salud Pública (MSP), indica que las provincias del Ecuador que registran un alto número de casos de intoxicación por plaguicidas son las provincias del Guayas, Los Ríos y Manabí (20). Según datos estadísticos del INEC del 2021, Manabí es la provincia con mayor superficie de labor agrícola, seguida por Guayas y Los Ríos; son provincias con gran producción agrícola de cacao, banano y arroz principalmente. Un aspecto relevante es que aproximadamente el 45% de las unidades de producción agrícola de estas regiones utilizan agroquímicos para el control de diversas plagas, siendo los insecticidas los más frecuentemente empleados, lo que supone un riesgo para la salud debido a su persistencia en el aire durante períodos prolongados (19-21).

Esta situación evidencia un problema que junto a otros factores de riesgo sociodemográficos pueden contribuir al desarrollo de cáncer infantil. El deficiente control y regulación de agroquímicos ocasiona que los agricultores y sus familias sean un grupo de riesgo altamente susceptible a la exposición ambiental hacia esos compuestos que cada vez están más dispersos en el medio ambiente (20). A su vez, se ha demostrado que vivir en áreas cercanas a zonas donde se aplican agroquímicos es un factor de riesgo importante a considerar, al igual que la exposición laboral en regiones rurales o donde la agricultura es predominante, como las principales

provincias del país con actividad agrícola (Guayas, Manabí, Los Ríos) (21-23). De esa forma, el uso de mapas de distribución espacial de la enfermedad debe considerarse (8,15).

Debido a la importancia de la agricultura en la economía y desarrollo del Ecuador, así como la presencia de múltiples factores de riesgo sociales y ambientales que pueden evitarse, es importante considerar la existencia de una posible asociación en esta población de riesgo. Por consiguiente, el objetivo de este estudio es determinar la relación entre la LLA en niños menores de hasta 5 años de edad y la exposición a agroquímicos. Para esto se obtendrán características sociodemográficas de los pacientes pediátricos con LLA y exposición a agroquímicos de los padres, con los cuáles se llevará a cabo un análisis estadístico de asociación. Adicionalmente, se incluirán datos de distribución espacial de la LLA por provincias y cantones del Ecuador. A continuación, se abordará la metodología, los resultados, una breve discusión y por último las conclusiones y recomendaciones del estudio.

Metodología

Diseño de la investigación y población

El presente estudio es de carácter observacional, analítico, y de tipo caso-control. La muestra del estudio fue obtenida por un muestreo no probabilístico a conveniencia. Los casos fueron identificados mediante la evaluación retrospectiva de las historias clínicas de pacientes pediátricos de entre 0 a 4 años con 11 meses y 30 días de edad con diagnóstico de LLA, diagnosticados durante un periodo de 10 años desde el año 2010 hasta el 2020 y atendidos en el hospital de Sociedad de Lucha contra el Cáncer (SOLCA) en la ciudad de Guayaquil. Los controles fueron seleccionados en base a un listado de pacientes pediátricos sin diagnóstico de LLA que nacieron en el mismo periodo de tiempo de los casos, y eran atendidos con regularidad en el Centro de Salud Saucos 3 también en la ciudad de Guayaquil. Se realizó un emparejamiento de los casos con controles en base a las características sociodemográficas (edad y sexo) al momento del diagnóstico de los casos.

La muestra de casos cumplió con los criterios de inclusión: tener de 0 a 4 años de edad y ausencia de una neoplasia diferente a la LLA. Para los controles, el criterio de inclusión fue presentar el mismo rango de edad y no poseer un diagnóstico de LLA o alguna otra malignidad. El criterio de exclusión para formar parte del estudio para ambos grupos fue la negativa de los padres a participar en el estudio, y no poder obtener datos sobre las variables de interés del estudio (10).

Se encontraron 1,113 casos posibles de LLA almacenados en la base de datos del hospital SOLCA de Guayaquil durante los años 2010-2020, se identificaron un total de 101 casos potencialmente válidos para ser incluidos dentro del estudio. Dichos datos se utilizaron para determinar la distribución espacial y datos demográficos de pacientes con LLA. De esos casos, solo 42 padres completaron los datos mediante llamada telefónica, con la previa obtención del consentimiento informado. Los datos de las 59 historias clínicas restantes de los casos, no se pudieron completar debido al registro incorrecto del número telefónico, falta de disponibilidad del número, negativa de contestar la llamada o negativa a participar en el estudio luego de contestar. De igual manera, para preservar la razón 1:2 entre casos y controles se recolectaron los datos de 84 controles de similares características según el emparejamiento de casos y controles. Por lo que finalmente, el tamaño de la muestra que se utilizó para el análisis estadístico de asociación fue de 126 individuos. Lo cual aseguró una potencia estadística del 53%.

Recolección de datos

Los datos de los casos fueron obtenidos de las historias clínicas almacenadas en el sistema del hospital de Sociedad de Lucha contra el Cáncer (SOLCA) de Guayaquil, durante el periodo de 10 años que abarca desde enero del 2010 hasta agosto del 2020. Mientras que para los controles se revisaron las historias clínicas del sistema del Centro de Salud Saucos 3.

Una vez identificados los pacientes, se contactaron a los padres de los participantes mediante llamada directa a los números telefónicos registrados en las historias clínicas. El objetivo fue obtener su consentimiento informado para formar parte del estudio, y recolectar las variables que no constaban como parte de las historias clínicas.

La variable independiente o de exposición fue la exposición a agroquímicos paterna y/o materna. Esta variable se definió como haber estado expuesto al menos 1 vez a agroquímicos (tipo a insecticidas, pesticidas, herbicidas, fungicidas), ya sea por aplicación directa, exposición indirecta de los padres sin equipos de protección o por cercanía del lugar de vivienda en un periodo de tiempo alrededor del embarazo y primeros años de vida del infante (9-11). Cabe mencionar que dicha variable no constaba en las historias clínicas, por esta razón fue evaluada de manera sistemática mediante encuestas telefónicas realizadas a los padres de los casos y controles identificados. El resto de variables estudiadas fueron: edad de diagnóstico, sexo (masculino o femenino), zona geográfica de residencia (provincia y cantón) y zona de vivienda (urbana o rural), las cuales fueron tomadas en su mayoría de las historias clínicas, o fueron preguntadas directamente a los padres en caso de no encontrarse previamente documentadas (8-10).

Se solicitó a los padres que respondieran a las preguntas en base a un cuestionario previamente estructurado que comprendía los siguientes datos: fecha de nacimiento (día, mes y año), sexo (masculino o femenino), 2 preguntas sobre la exposición a agroquímicos (madre y padre), las cuales fueron respondidas en forma de “sí” o “no” hubo exposición. Se enfatizó a los representantes que respondan teniendo en cuenta el periodo de tiempo de exposición alrededor del embarazo y primeros años de vida. Las preguntas se elaboraron en base a los factores de riesgo tomados en cuenta para el estudio (10,15).

Análisis estadístico

La distribución geográfica se procesó en el programa Tableau Public. El cálculo de muestra se realizó mediante el programa estadístico STATA V. 17. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software estadístico IBM SPSS (V 23.0; SPSS Inc). Los datos de las variables cualitativas fueron presentados mediante frecuencias y porcentajes. Mientras que para las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central como media y desviación estándar, así como mediana y rango intercuartil (RIQ). Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la normalidad de los datos. Para determinar la relación de las variables cualitativas (independiente y dependiente) se aplicó la prueba de Chi cuadrado. Se utilizó la prueba U de Mann Whitney para determinar diferencias entre los valores de una variable cuantitativa según una variable cualitativa de dos categorías. Finalmente, se calculó el Odds Ratio (OR) con su intervalo de confianza (IC) al 95% mediante las tablas de contingencia de los casos y controles para cuantificar la fuerza de asociación de las variables independiente y dependiente.

Consideraciones éticas

El presente estudio fue realizado de acuerdo a los estatutos de la declaración de Helsinki. De igual manera el protocolo de este estudio fue previamente aprobado por el comité de ética del hospital SOLCA de Guayaquil-Ecuador. Se obtuvo el consentimiento informado de los padres de todos los pacientes que formaron parte del estudio. La protección de datos personales de los participantes se aseguró manteniendo la confidencialidad y anonimidad de los datos recolectados.

Resultados

De los 1,113 pacientes con diagnóstico de LLA atendidos en el hospital SOLCA Guayaquil durante el periodo de estudio, sólo 101 individuos cumplían con los criterios para ser incluidos dentro de la presente investigación. Los datos de estos pacientes se utilizaron para determinar la distribución espacial y características sociodemográficas de los pacientes con LLA de 0 a 4 años de edad.

Como se observa en la Tabla 1, la mayoría de pacientes con LLA eran de sexo masculino (55.4%) y tenían una media de edad al diagnóstico de LLA de 2.35 ± 1.07 años. Aproximadamente el 47.5% de los pacientes no sobrevivieron a su LLA. Los pacientes que residían en el área urbana fueron el 82.2% y los que residían en el área rural fueron 17.8%. Fue Guayas la provincia de residencia más frecuente (71.3%) seguida de Los Ríos (7.9%), y Manabí (7.9%).

Tabla 1. Características sociodemográficas de pacientes de 0 a 4 años diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda atendidos en el hospital SOLCA de Guayaquil entre 2010 y 2020

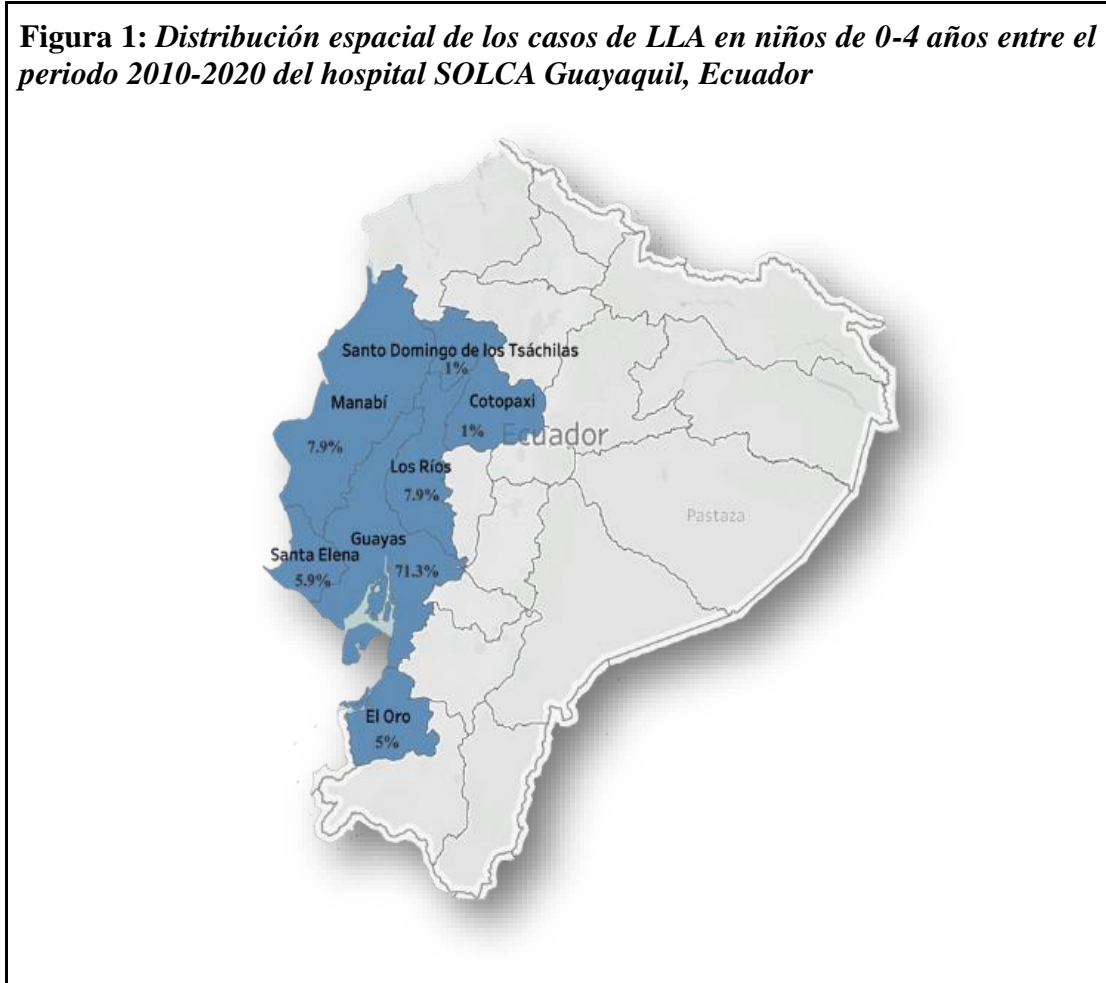
		Frecuencia (n=101)	Porcentaje %
Sexo	Femenino	45	44.6%
	Masculino	56	55.4%
Edad de Diagnóstico	Media \pm DE	2.35 ± 1.07	
Fallecimiento	No	53	52.5%
	Si	48	47.5%
Zona	Urbana	83	82.2%
	Rural	18	17.8%

DE: desviación estándar

En la figura 1 se observa la distribución geográfica de las provincias del Ecuador; se registraron 101 casos de LLA en pacientes de 0 a 4 años en las provincias pertenecientes a la región Costa (5 provincias) y región Sierra (2 provincias). El mayor recuento de casos de LLA de la Costa o Litoral se obtuvo en la provincia del Guayas 71.3% (n=72), seguido de las provincias de Los Ríos 7.9% (n=8), Manabí 7.9% (n=8), Santa Elena 5.9% (n=6) y El Oro 5% (n=5). En la región Sierra o Interandina se

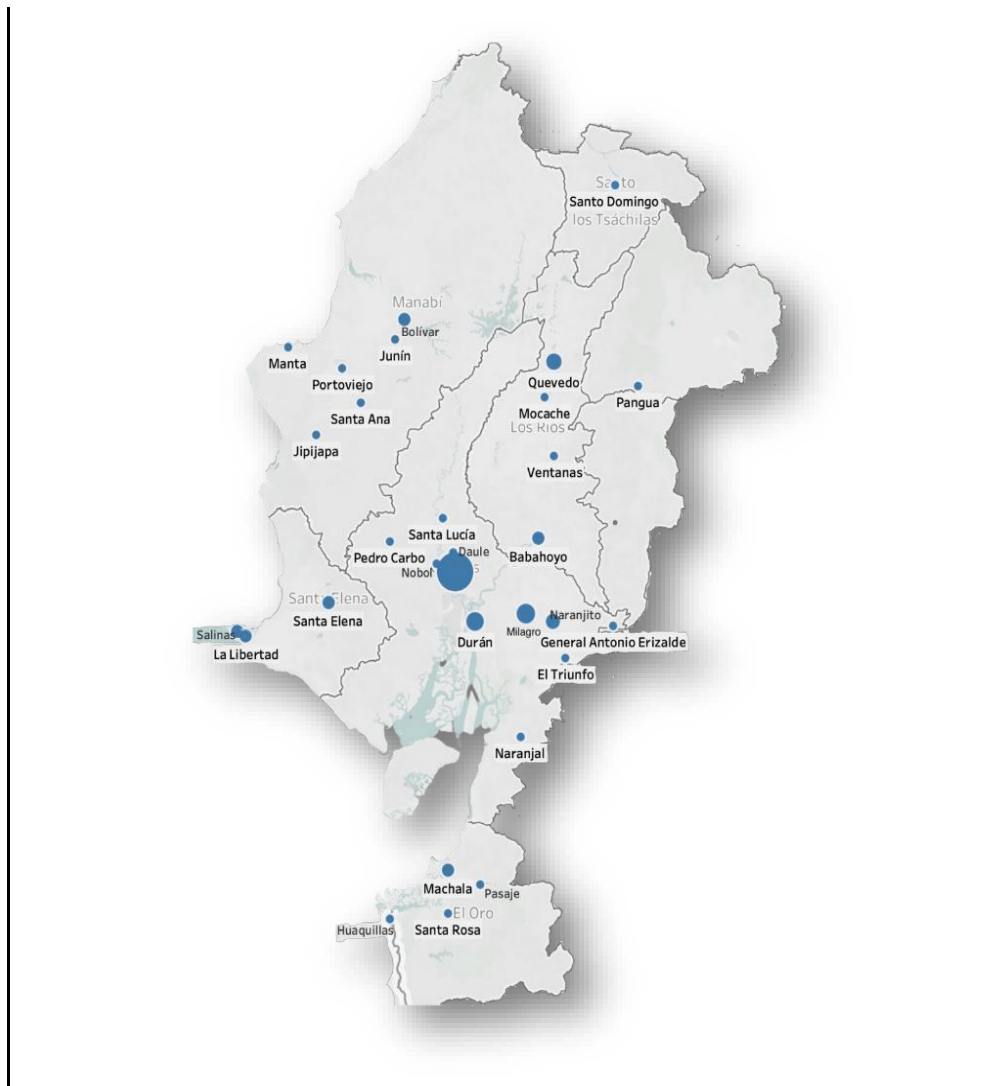
presentaron dos casos, en la provincia de Cotopaxi 1% (n=1) y Santo Domingo de los Tsáchilas 1% (n=1).

Figura 1: Distribución espacial de los casos de LLA en niños de 0-4 años entre el periodo 2010-2020 del hospital SOLCA Guayaquil, Ecuador



En la figura 2 se observan los datos de distribución geográfica enfocados a los cantones de las provincias con casos de LLA. Los cantones con mayor número de casos fueron el cantón Guayaquil 45.5% (n=46), seguido por Milagro 6.9% (n=7), Durán 5.9% (n=6) y Quevedo 4.0% (n=4). Los cantones restantes juntos presentaron un recuento de casos inferior 37.7% (n=38).

Figura 2: Distribución espacial de los casos de LLA por cantones del Ecuador



Para analizar la relación entre la LLA y la exposición a agroquímicos se utilizaron los datos de los 42 pacientes cuyos padres contestaron las llamadas y aceptaron participar respondiendo las preguntas sobre la exposición a dichos agentes. De igual manera se utilizaron 84 controles emparejados por edad y sexo a los casos. En la Tabla 2 se puede observar que la mayoría de pacientes eran de sexo femenino (54%), tenían una mediana de edad de 6 años (4-10), y que el 18.3% de los pacientes habían fallecido. Al comparar los casos y los controles, se observó que no existían diferencias estadísticamente significativas entre los mismos en términos de proporción de individuos de sexo femenino (50% vs. 56%, $p=0.527$) y la edad (4 vs 6, $p=0.081$). Lo cual confirma el correcto emparejamiento de casos y controles según edad y sexo. Sin embargo, existió una diferencia estadísticamente significativa entre la proporción

de individuos fallecidos entre casos y controles (54.8% vs. 0%, p=0.001), lo cual se explica por la elevada mortalidad de LLA.

Tabla 2. Comparación de características demográficas de Casos y Controles

		Total (N=126)		Controles (n=84)		Casos (n=42)		Valor P
		Frecuencia	Porcentaje %	Frecuencia	Porcentaje %	Frecuencia	Porcentaje %	
Sexo	Femenino	68	54.0%	47	56.0%	21	50.0%	0.527 *
	Masculino	58	46.0%	37	44.0%	21	50.0%	
Fallecimiento	No	103	81.7%	84	100.0%	19	45.2%	0.001 **
	Si	23	18.3%	0	0.0%	23	54.8%	
Edad	Mediana (RIQ)	6 (4-10)		6 (4-9)		4 (2-10)		0.081 *

RIQ: rango intercuartil

*Valor p obtenido por medio de la prueba de chi cuadrado

**Valor p obtenido por medio de la prueba U de Mann Whitney

Para evaluar la magnitud de asociación entre la LLA y la exposición a agroquímicos en los padres de los pacientes se construyeron tablas de contingencia para casos controles. Se procedió a calcular los OR a partir de dichas tablas y se encontró que los casos de LLA no están relacionados con una mayor exposición a agentes agroquímicos en los padres (OR:0.92, IC95%: 0.28-2.67), madres (OR:0.67, IC 95%: 0.17-2.19), o en ambos progenitores (OR:0.75, IC95%: 0.25-2.02) durante los primeros años de vida del infante.

Adicionalmente, la prueba de chi cuadrado determinó que no existieron diferencias significativas entre casos y controles al analizar la proporción de padres (16.7 % vs. 17.9%, $\chi^2= 0.028$, p=0.868), madres (11.9% vs. 16.2%. $\chi^2= 0.496$, p=0.481), y ambos progenitores (19.0% vs. 23.8%. $\chi^2= 0.367$, p=0.544) expuestos a agentes agroquímicos durante los primeros años de vida del infante.

Tabla 2. Asociación entre exposición de los padres a agentes agroquímicos y desarrollo de leucemia linfoblástica aguda

		Controles		Casos		OR (IC 95%)	Chi cuadrado χ^2	Valor P
		Frecuencia	Porcentaje %	Frecuencia	Porcentaje %			
Padre expuesto a agroquímicos	No	69	82.1%	35	83.3%	0.92 (0.28-2.67)	0.028	0.868*
	Si	15	17.9%	7	16.7%			
Madre expuesta a agroquímicos	No	70	83.3%	37	88.1%	0.67 (0.17- 2.19)	0.496	0.481*
	Si	14	16.7%	5	11.9%			
Padres expuestos a agroquímicos	No	64	76.2%	34	81.0%	0.75 (0.25-2.02)	0.367	0.544*
	Si	20	23.8%	8	19.0%			

OR: odds ratio

IC: intervalo de confianza

*Valor p obtenido por medio de la prueba de chi cuadrado

Discusión

En este estudio no se demostró una asociación entre la exposición de los padres (OR:0.75, IC95%: 0.25-2.02) a los agroquímicos como factor de riesgo para el desarrollo de LLA infantil. En consonancia al estudio del Consorcio Internacional de Cohortes de Cáncer Infantil, demostró que no encontraron asociación para la LLA, pero sí un mayor riesgo de leucemia mieloide aguda (LMA) en hijos de padres expuestos a pesticidas durante el embarazo (18). De igual forma, los resultados del presente estudio se asemejan a un metanálisis de 10 estudios de casos y controles, el cual no encontró asociación entre la exposición paterna a pesticidas y LLA en niños (10).

Adicionalmente, el estudio de Coste et al., estableció que los resultados obtenidos en relación con otros estudios podrían deberse al pequeño tamaño de la muestra y a la falta de significancia estadística (18). Al igual que el presente estudio, Abadi-Korek et al., presentaron una muestra insuficiente en su investigación, cuyos

resultados demostraron una asociación entre la exposición ocupacional de los padres y la LLA en niños; sin embargo, se indicó que debido a esa limitación y otras adicionales, los resultados deberían de interpretarse de forma cautelosa (25).

Estos resultados contradicen a ciertas bibliografías; un estudio en Costa Rica donde el 25% de los padres y 4% de las madres fueron expuestos a pesticidas en el trabajo, demostró un incremento de los casos de LLA infantil (9). Adicionalmente, en una revisión sistemática de Turner et al., se encontró una correlación positiva entre la leucemia infantil y la exposición a pesticidas residenciales durante el embarazo, así como una asociación significativa para la exposición a pesticidas e insecticidas no especificados durante la infancia; en cambio, para los herbicidas no hubo aquella asociación (26).

En los resultados del presente estudio, se identificó que el 19% tanto de los padres como de las madres, tuvieron exposición a agroquímicos en el periodo perinatal y primeros años de la infancia. Gunier et al, encontraron que el 3.7% de los casos presentaron una exposición ocupacional a pesticidas durante el periodo perinatal materno sin presentar una asociación con el riesgo de LLA (9). En otro estudio de Suiza, se constató que una minoría de padres y madres de los niños estudiados fueron expuestos a pesticidas. Por consiguiente, se aprecia que la exposición a agroquímicos fue reducida al igual que lo indicado en diversas bibliografías (18).

Además, se caracterizó que la mayoría de pacientes con LLA eran de sexo masculino con una frecuencia de 55.4% y cuya media de edad al diagnóstico de LLA fue de 2.35 ± 1.07 años. Estos resultados son similares al estudio de Yi et al. (27), que establece que los pacientes masculinos tienen una mayor predisposición a desarrollar LLA en comparación a pacientes femeninos. Otro estudio de Cedeño y Villaparedo realizado en SOLCA Manabí, encontró que 94 pacientes con LLA fueron en su mayoría del género masculino; datos que se asemejan al presente estudio debido al tamaño de muestra reducida y e igualmente predominancia en el sexo masculino (28).

Entre las características sociodemográficas obtenidas, se encontró que la mayoría de pacientes con LLA residieron en zonas urbanas (82.2%) en comparación a zonas rurales, siendo el Guayas (71.3%) la provincia de residencia más frecuente seguida de Los Ríos (7.9%), y Manabí (7.9%). Al evaluar la residencia de los casos, la mayoría de estos se encontraron en los cantones de Guayaquil (45.5%), Milagro (6.9%), y Durán (5.9%). Adicionalmente, los resultados se pueden relacionar con el estudio francés de Bamouni et al., en el cuál se encontró que la proximidad residencial a campos de cultivo rurales no tiene un efecto significativo en el desarrollo de leucemia infantil alrededor del embarazo (29). También se encontró que la mortalidad en pacientes con LLA en SOLCA fue de 47.5%. El autor Real indicó en un boletín epidemiológico realizado en el mismo hospital, que la tasa de mortalidad ha ido

incrementando a 2.45 muertes por cada 1,000 habitantes, siendo el grupo etario de 5 a 9 años el que presentó el mayor número de casos (30).

Simultáneamente, se ha establecido previamente que estas regiones han registrado un gran número de casos reportados de intoxicación por plaguicidas (23). Si bien el presente estudio no demostró la asociación significativa en cuestión, los niños menores de 5 años siguen siendo los más vulnerables a sufrir riesgos al exponerse (11). Por lo tanto, al igual que el estudio de Rull et al., y Park et al., es importante realizar investigaciones a futuro con otros diseños de estudio, tomando en cuenta una mayor cantidad de variables y una muestra más representativa de la población. De esa forma, se podrían llegar a encontrar datos que se asocien con la aparición de cánceres hematológicos pediátricos en estas zonas del Ecuador con mayor exposición a agroquímicos (11, 29)

Las limitaciones del estudio incluyeron: muestreo a conveniencia, un tamaño de muestra reducido debido al registro incorrecto del número telefónico en las historias clínicas, negativa de contestar la llamada o negativa a participar en el estudio luego de contestar. Otra limitación fue el sesgo de memoria de los padres al contestar las preguntas realizadas debido al paso tiempo (32). A su vez, el sesgo de selección es otra limitación del estudio, ya que la mayoría de los pacientes se encontraron en la provincia del Guayas al ser obtenidos únicamente del Hospital de SOLCA Guayaquil y el Centro de Salud Saucos 3. Por estas razones, el estudio no se consideraría representativo de la población y se deben considerar investigaciones a futuro que apliquen metodologías prospectivas y muestras representativas, con el fin de minimizar los sesgos en cuestión y aumentar la significancia estadística (24).

Conclusiones y Recomendaciones

El presente estudio no determinó una asociación entre la exposición de agroquímicos y la presencia de LLA en pacientes pediátricos de hasta 5 años. El resultado puede deberse a las limitaciones del estudio, principalmente a que el número de muestra fue insuficiente. Otras limitaciones del estudio fueron el muestreo a conveniencia, el sesgo de memoria por parte de los padres al llenar los datos y la concentración de los datos exclusivamente de establecimientos de Guayaquil, Ecuador. Por lo tanto, los resultados obtenidos deben ser interpretados cautelosamente. Además, se determinó que el mayor recuento de casos de LLA en niños fue en las provincias del Guayas, Los Ríos y Manabí, principales zonas agrícolas del Ecuador y que presentan el mayor número de casos de intoxicación por agroquímicos.

Se recomienda en futuras investigaciones, utilizar métodos de muestreo adecuados que aseguren una selección aleatoria de la muestra, al igual que un número

de muestra representativo, de modo que se incluyan pacientes de diferentes hospitales del Ecuador, lo que aumenta la representatividad de los datos y mejora la validez de los resultados. Finalmente, se busca contribuir con hallazgos sociodemográficos y fomentar otros estudios epidemiológicos en estas zonas para ayudar a determinar factores de riesgo en la edad establecida y poder prevenir la LLA. Por este motivo, una evaluación de estas áreas geográficas es sumamente importante, donde la prevención es menos costosa que la inversión en recursos de los tratamientos para el sistema de Salud Pública.

Referencias

1. Wu L. Ophthalmologic Manifestations of Leukemias: Background, Pathophysiology, Epidemiology [Internet]. [citado 27 de junio de 2023]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/1201870-overview#a4>
2. Kanwar VS. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Practice Essentials, Background, Pathophysiology [Internet]. [citado 27 de junio de 2023]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/990113-overview>
3. Vanegas JKL, Peña NLP, Cevallos VDI, Ramos MAL. Sobrevivencia de pacientes infantiles diagnosticados con leucemia mieloide aguda en el Ecuador. *Recimundo*. 26 de abril de 2019;3(2):998-1020.
4. Ecuador implementará protocolo para tratamiento de cáncer infantil – Ministerio de Salud Pública [Internet]. [citado 18 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/ecuador-implementara-protocolo-para-tratamiento-de-cancer-infantil/>
5. Martínez M, Talavera G, Benítez ML, Noguera J, Mesquita M, Martínez M, et al. Factores de riesgo ambientales y perinatales en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica aguda, de una población hospitalaria. *Estudio de caso-control. Pediatría Asunción*. agosto de 2022;49(2):67-76.
6. Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda infantil - NCI [Internet]. [citado 13 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/paciente/tratamiento-lla-infantil-pdq>
7. Xu K, Li S, Whitehead TP, Pandey P, Kang AY, Morimoto LM, et al. Epigenetic Biomarkers of Prenatal Tobacco Smoke Exposure Are Associated with Gene Deletions in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. agosto de 2021;30(8):1517-25.
8. Zucca M, Ugalde J, Arteaga FS, Biggio G, Flore V, Nonne T, et al. Leukemia in children and youths of the Azuay province, Ecuador: 2000–2010. *Int J Environ Health Res*. 1 de febrero de 2013;23(1):58-65.
9. Gunier RB, Kang A, Hammond SK, Reinier K, Lea CS, Chang JS, et al. A Task-

- based Assessment of Parental Occupational Exposure to Pesticides and Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia - PMC [Internet]. [citado 24 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5466848/>
10. Van Maele-Fabry G, Lantin AC, Hoet P, Lison D. Childhood leukaemia and parental occupational exposure to pesticides: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control CCC*. junio de 2010;21(6):787-809.
 11. Rull RP, Gunier R, Von Behren J, Hertz A, Crouse V, Buffler PA, et al. Residential proximity to agricultural pesticide applications and childhood acute lymphoblastic leukemia. *Environ Res*. octubre de 2009;109(7):891-9.
 12. BD, Mbkm H, Ha R. Child and adolescent mortality associated with pesticide toxicity in Cape Town, South Africa, 2010-2019: a retrospective case review. *BMC Public Health* [Internet]. 28 de abril de 2023 [citado 22 de septiembre de 2023];23(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37118778/>
 13. Karalexi MA, Tagkas CF, Markozannes G, Tseretopoulou X, Hernández AF, Schüz J, et al. Exposure to pesticides and childhood leukemia risk: A systematic review and meta-analysis. *Environ Pollut*. 15 de septiembre de 2021;285:117376.
 14. Nelson R. Pesticide Exposure Linked to Childhood Blood Cancers [Internet]. *Medscape*. 2015 [citado 13 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.medscape.com/viewarticle/851294>
 15. Bailey HD, Fritschi L, Infante-Rivard C, Glass DC, Miligi L, Dockerty JD, et al. Parental occupational pesticide exposure and the risk of childhood leukemia in the offspring: Findings from the Childhood Leukemia International Consortium. *Int J Cancer*. 1 de noviembre de 2014;135(9):2157-72.
 16. Rudant J, Orsi L, Menegaux F, Petit A, Baruchel A, Bertrand Y, et al. Childhood Acute Leukemia, Early Common Infections, and Allergy: The ESCALE Study. *Am J Epidemiol*. 1 de noviembre de 2010;172(9):1015-27.
 17. Monge P, Wesseling C, Guardado J, Lundberg I, Ahlbom A, Cantor KP, et al. Parental occupational exposure to pesticides and the risk of childhood leukemia in Costa Rica. *Scand J Work Environ Health*. agosto de 2007;33(4):293-303.
 18. Coste A, Bailey HD, Kartal-Kaess M, Renella R, Berthet A, Spycher BD. Parental occupational exposure to pesticides and risk of childhood cancer in Switzerland: a census-based cohort study. *BMC Cancer*. 28 de agosto de 2020;20(1):819.
 19. Bonilla C. Análisis de Supervivencia de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica tratados en el Hospital Oncológico Solón Espinosa Ayala (SOLCA) núcleo Quito en el periodo 200-2017. [Internet]. [citado 22 de septiembre de 2023]. Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/16462/TESIS%20CINDY%20BONILLA.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 20. Sánchez CEP, Mora SFM, Illescas CEP, Gaibor MPA. Usp de plaguicidas y su consecuencia en la leucemia linfoide y mieloide en trabajadores agrícolas. *Mikarimin Rev Científica Multidiscip*. 24 de febrero de 2019;5(1):111-30.
 21. Aroca IAA, Guerrero-Casado J, Gallardo JAF, Ulcuango OMR. Caracterización socioeconómica del agricultor maicero en la Provincia de Manabí mediante técnicas

- de análisis multivariantes. *PODIUM*. 29 de diciembre de 2020;(38):1-16.
22. *Modulo_Uso_y_Manejo_de_Agroquimicos.pdf* [Internet]. [citado 2 de julio de 2023]. Disponible en: https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Encuestas_Ambientales/plaguicidas/Plaguicidas-2014/Modulo_Uso_y_Manejo_de_Agroquimicos.pdf
 23. *Gaceta-General-SEM-37-Intoxicaciones-por-Plaguicidas.pdf* [Internet]. [citado 25 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2021/10/Gaceta-General-SEM-37-Intoxicaciones-por-Plaguicidas.pdf>
 24. Patel DM, Jones RR, Booth BJ, Olsson AC, Kromhout H, Straif K, et al. Parental occupational exposure to pesticides, animals and organic dust and risk of childhood leukemia and central nervous system tumors: Findings from the International Childhood Cancer Cohort Consortium (I4C). *Int J Cancer*. 15 de febrero de 2020;146(4):943-52.
 25. Abadi-Korek I, Stark B, Zaizov R, Shaham J. Parental occupational exposure and the risk of acute lymphoblastic leukemia in offspring in Israel. *J Occup Environ Med*. febrero de 2006;48(2):165-74.
 26. Turner MC, Wigle DT, Krewski D. Residential Pesticides and Childhood Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Environ Health Perspect*. enero de 2010;118(1):33-41.
 27. Yi M, Zhou L, Li A, Luo S, Wu K. Global burden and trend of acute lymphoblastic leukemia from 1990 to 2017. *Aging*. 16 de noviembre de 2020;12(22):22869-91.
 28. Mera RC, Meza CV. Experiencia en la terapia de pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda en SOLCA de Manabí. *Rev Científica Bioméd Higiá Salud* [Internet]. 5 de julio de 2021 [citado 18 de septiembre de 2023];4(1). Disponible en: <https://revistas.itsup.edu.ec/index.php/Higia/article/view/494>
 29. Bamouni S, Hémon D, Faure L, Clavel J, Goujon S. Residential proximity to croplands at birth and childhood leukaemia. *Environ Health Glob Access Sci Source*. 2022;21(1).
 30. Real J. *Leucemias población infantil 2019.pdf* [Internet]. [citado 21 de septiembre de 2023]. Disponible en: <http://www.estadisticas.med.ec/Publicaciones/8%20Leucemias%20poblaci%C3%B3n%20infantil%202019.pdf>
 31. Park AS, Ritz B, Yu F, Cockburn M, Heck JE. Prenatal pesticide exposure and childhood leukemia - A California statewide case-control study. *Int J Hyg Environ Health*. mayo de 2020;226:113486.
 32. Young JM, Solomon MJ. *Medscape* [Internet]. [citado 18 de septiembre de 2023]. How to Critically Appraise an Article. Disponible en: <https://www.medscape.com/viewarticle/706399>