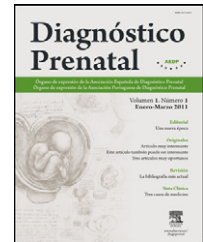




Diagnóstico Prenatal

www.elsevier.es/diagnprenat



Revisión

Posible relación entre la exposición prenatal al tabaco y cáncer hematológico en niños. Una revisión

Rosa Ana de la Chica* y Francesc Solé

Laboratori de Citogenètica Molecular, Servei de Patologia, Hospital del Mar, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de junio de 2010

Aceptado el 18 de noviembre de 2010

Published on line 4 de mayo de 2011

Palabras clave:

Fumar

Cáncer hematológico infantil

Revisión

R E S U M E N

Se sabe que el consumo del tabaco tiene repercusiones en la propia salud del fumador y los individuos que conviven con él (fumadores pasivos). El creciente interés sanitario ha llevado a estudiar ampliamente diferentes implicaciones del tabaco, una de ellas en la salud de la descendencia. En este artículo realizamos una revisión bibliográfica para evaluar el posible efecto genotóxico del tabaco en el desarrollo de cáncer hematológico infantil. En algunos estudios, a pesar de las dificultades epidemiológicas, el consumo de tabaco parental (materno/paterno) se asocia a un riesgo mayor de leucemias agudas, mientras que otros estudios señalan que no hay resultados concluyentes posiblemente debido a las susceptibilidades genéticas.

© 2010 Asociación Española de Diagnóstico Prenatal. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Possible link between prenatal exposure to tobacco and hematological cancers in children. A review

A B S T R A C T

It is well known that consumption of tobacco has an impact on the smoker's health and individuals who live with them (environmental tobacco smoke). This growing health interest has led to the study of the widely different implications of tobacco, one of which is the health of the offspring. This paper reviews the literature to assess possible genotoxic effects of tobacco on the offspring. In some studies, despite the epidemiological difficulties, parental smoking (maternal/paternal) is associated with an increased risk of acute leukaemia, while other studies have produced inconclusive results, possibly due to genetic susceptibilities.

© 2010 Asociación Española de Diagnóstico Prenatal. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Smoking

Hematological child cancer

Review

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rosaana.delachica@uab.cat (R.A. de la Chica).

Introducción

El tabaquismo activo y pasivo¹ está considerado como agente cancerígeno seguro en oncología en adultos; sin embargo, en oncología pediátrica la asociación causal entre el tabaquismo parental prenatal y el mayor riesgo en desarrollar neoplasias hematológicas en los descendientes es muy controvertida.

En este artículo se realiza una revisión bibliográfica para evaluar la posible relación entre la exposición prenatal, tanto materna, como paterna, al tabaco y cáncer hematológico en niños.

Aunque todo consumo de tabaco conlleva serios riesgos para la salud, cualquiera que sea el tipo que se consuma, es importante tener en cuenta que hay diferencias significativas entre un tipo y otro, tanto desde el punto de vista de la toxicidad, como de la adicción. Si nos centramos en el tabaco fumado, el riesgo es mayor cuanto mayor sea el número de cigarrillos consumidos, más años se lleve fumando y más elevado sea el contenido de alquitranes y nicotina de cada cigarrillo. Este último factor depende de la forma de cultivo, el momento de cosecha, el tipo de curado, la fermentación y la clase de aditivos².

Se sabe que el humo ambiental del tabaco contiene más de medio centenar de sustancias químicas cancerígenas^{3,4} (tabla 1) que son la causa de los cánceres del tracto respiratorio, urinario, digestivo y leucemia en adultos⁵.

La nicotina representa la mayor fuente de nitrosaminas específicas del tabaco y, aunque no se considera carcinógena per se, puede inducir tumores experimentales en condiciones especiales, como la hiperoxia. Hay un trabajo que ha demostrado que la nicotina y su metabolito 4-(metilnitrosamina)-1-(3-piridil)-1-butanona, también conocido como nitrosaminoketona, pueden contribuir a la carcinogénesis como promotores tumorales⁶.

En las mujeres, el tabaco tiene efectos adversos en el embarazo, como presencia de retraso del crecimiento fetal, incremento de la presión sanguínea, frecuencia de apneas obstructivas, problemas gastrointestinales, incremento de cólicos, muerte súbita en recién nacidos⁷⁻¹⁴, bajo peso al nacer reversible a los 6 meses¹⁵ e incremento de abortos espontáneos¹⁶. También se ha visto que los hijos de mujeres fumadoras pueden desarrollar trastornos de la conducta^{17,18}.

Se ha descrito el posible efecto del tabaco en el cáncer hematológico en la descendencia, pero los resultados de los estudios no son concluyentes. En un trabajo realizado por De la Chica et al^{19,20}, se describió que mujeres fumadoras de más de 10 cigarrillos al día durante al menos 10 años y especialmente durante el embarazo, estaban asociadas a un incremento de la inestabilidad cromosómica en amniocitos, detectándose que la banda 11q23 asociada en leucemogénesis parece ser especialmente sensible a los componentes genotóxicos que contiene el tabaco. Además, el estudio indica que una de las consecuencias de que los componentes del tabaco atraviesen la placenta es que éstos podrían aumentar el riesgo de presentar cánceres hematológicos infantiles en general, ya que una alta proporción (60-70%) de niños con leucemia aguda linfoblástica (LAL) y con leucemia mieloide aguda (LMA) presentan reorganizaciones cromosómicas en 11q23^{21,22}. Las reorganizaciones en 11q23 son particularmente frecuentes en niños menores de un año (lactantes), donde alcanzan una incidencia del 40-70%. En niños menores de 5 años esta frecuencia disminuye hasta un 18% y en adultos se observa en un 3-7% de los casos²³.

Estos hallazgos muestran la importancia de la existencia de roturas en 11q23 en los cánceres hematopoyéticos infantiles e indican la posibilidad que niños con alteraciones en 11q23 podrían haber estado expuestos a agentes exógenos «in útero» en el momento de nacer^{24,25}.

Asimismo, diferentes autores han descrito la existencia de una fuerte asociación entre el consumo de tabaco materno y la presencia en la descendencia de LMA, linfomas no-hodgkinianos, leucemia linfocítica aguda (LLA) y tumores de Wilms^{26,45}.

Sin embargo en la mayoría de los estudios sobre el tabaquismo materno y la leucemia infantil no encontraron una asociación positiva significativa y en algunos incluso una asociación inversa. En contraste con los estudios de tabaquismo de la madre, los estudios de tabaquismo paterno y la leucemia infantil se encontraron las asociaciones más positivas, pero en sólo menos de la mitad de los estudios.

Tabla 1 – Principales sustancias químicas cancerígenas del humo del tabaco

Compuestos químicos genéricos	Cancerígeno
Hidrocarburos policíclicos aromáticos	Benzo (a) pireno
	Benzo (b) fluoranteno
	Benzo (f) fluoranteno
	Benzo (k) fluoranteno
	Dibenzo (a,i) pireno
	Indeno (1,2,3-cd)
	Antraceno
Aza-arenos	5-metilcriseno
	Dibenzo (a,h) acridina
N- nitosaminas	7H- Dibenzo(c,f)carbazole
	N- nitrosodietilamina
Compuestos orgánicos	4- Metilnitrosamino -1-(3-piridil)-1-Butanona(NNK)
	1, 3,-butadieno
Compuestos inorgánicos	Etilcarbonato
	Níquel
	Cromo
	Cadmio
	Polonio-210
	Arsénico
	Hidracina

Material y métodos

Se ha realizado una revisión bibliográfica de los últimos 25 años, basada principalmente en el Medline Science Citation Index y Embase sobre la relación causa-efecto entre el tabaquismo materno/paterno y las neoplasias hematológicas pediátricas. Los perfiles de búsqueda utilizados han sido *tobacco/paternal maternal smoke/lymphomas leukemias*. Se han seleccionado los artículos más relevantes publicados y también de sus referencias se han recuperado los más importantes.

Resultados y discusión

Desde hace más de 30 años, el consumo de tabaco activo y pasivo está considerado como agente cancerígeno seguro para distintos tipos de tumores en adultos^{27,28}. Sin embargo, la asociación con cánceres pediátricos ha sido más difícil de determinar debido a su baja incidencia. Se estima que la frecuencia de cáncer pediátrico es considerablemente baja, de 11-15 por cada 100.000 individuos menores 14 años, y las épocas fetal e infantil son las más susceptibles al inicio de la oncogénesis²⁹. Es interesante destacar que, mientras en el adulto la mayoría de los cánceres son carcinomas (se desarrollan a partir de tejidos epiteliales cutáneos o mucosos), en niños el 90% de los cánceres se desarrollan principalmente en el sistema hematológico, sistema nervioso central y tejidos mesenquimatosos^{30,31} (tabla 2). Las tasas de incidencia del cáncer infantil en España oscilan entre 4 y 40 casos por cada 100.000 niños. Actualmente, la tasa de supervivencia de niños afectados de cáncer en España es del 70%, según los datos del Registro Nacional de Tumores Infantiles. Esta cifra supone un incremento del 15% en la tasa de supervivencia en relación con la de la década de 1980.

En el año 1965, Bradford Hill³² publicó los 9 criterios (fuerza de la asociación, consistencia, temporalidad, relación dosis-respuesta, plausibilidad biológica, especificidad, coherencia, comprobación experimental y analogía), que demuestran irrefutablemente que la asociación entre dos variables es de tipo causa-efecto. En el caso de la población adulta, tanto las enfermedades neoplásicas como el tabaquismo presentan elevadas prevalencias poblacionales, y se han podido demostrar todos los criterios de causalidad entre el tabaquismo activo y pasivo con las diversas variedades de neoplasias.

Según Ferrís i Tortajada et al³³, para demostrar la relación causa-efecto entre el tabaquismo y los cánceres hematológicos pediátricos, los estudios epidemiológicos han encontrado muchas dificultades (tabla 3), entre las que destacan las inherentes a las características peculiares de los cánceres pediátricos y las generadas por la complejidad de diseño y metodología e interpretación de los datos epidemiológicos y estadísticos. En el primer grupo, destaca la relativa baja prevalencia de los cánceres pediátricos en general, que se fragmentan cuando se consideran los diversos tipos tumorales y se atomizan cuando se analizan las numerosas varia-

Tabla 3 – Principales dificultades de los estudios epidemiológicos sobre tabaquismo parental y cáncer-hematológico

1. Baja prevalencia del cáncer-hematológico pediátrico
2. Etiología multifactorial del cáncer hematológico pediátrico
3. Períodos de latencia largos e indefinidos
4. Heterogeneidad genética y biológica de los tumores pediátricos
5. Numerosos factores de confusión no documentados (profesiones parentales, antecedentes familiares, contaminación química atmosférica, dieta, radiaciones electromagnéticas ionizantes y no-ionizantes, infecciones virales, drogas farmacológicas prenatales, pesticidas domésticos y ambientales externos, estado socioeconómico, etc.)
6. Hábitos familiares de los fumadores
 - Exposición materna/paterna
 - Prenatal: preconcepcional, bigeneracional, multigeneracional
 - Transplacentaria
 - Posnatal
7. Variables cuantificables
 - Años de fumador
 - Cigarrillos por día
 - Profundidad de las inspiraciones
8. Validación del estado de fumador
9. Razones éticas para diseñar estudios prospectivos

Tomada de Ferrís i Tortajada et al³³.

des histológicas de cada tipo tumoral. Los largos períodos de latencia para los agentes cancerígenos químicos, incluso cuando actúan prenatalmente, quedan perfectamente demostrados con el dietilestilbestrol. En el segundo grupo, cuando se analizan detalladamente los estudios específicos publicados, se observa que en muchos de ellos no se han analizado los numerosos factores de confusión (profesión de los padres, antecedentes familiares, contaminantes ambientales cancerígenos, dieta, radiaciones electromagnéticas, infecciones víricas gestacionales y posnatales, etc.); en otros no se detallan los hábitos familiares del tabaco, tampoco se detallan los principales variables cuantificables que mayor relación presentan con el desarrollo de neoplasias asociadas al tabaco (años de fumador, número de cigarrillos/día y profundidad de las aspiraciones). Todas las limitaciones comentadas afectan la validez de los resultados obtenidos y explican que los resultados obtenidos sean contradictorios. A pesar de ello, globalmente, los datos indican una leve asociación entre exposición prenatal al tabaco y cáncer-hematológico pediátrico.

Se ha comprobado que hay una asociación estrecha entre la presencia de un padre fumador (madre no fumadora) durante el período preconcepcional (5 años) gestacional y el aumento del riesgo de cáncer infantil durante los primeros 5 años de vida, sobre todo leucemias agudas y linfomas³⁴.

Unos investigadores canadienses³⁵ han detectado que las sustancias nocivas del tabaco alteran el ADN de los espermatozoides y el defecto se puede transmitir al feto. Para ello, han expuesto espermatogonias, los precursores de los espermatozoides, al humo del cigarrillo durante 6-12 semanas. A las 6 semanas, la exposición al humo aumentaron las mutaciones genéticas 1,4 veces, mientras que a las 12 semanas, unas 1,7 veces. Así, a mayor exposición al humo, mayor es la tasa de mutación genética de los espermatozoides. Considerando el tabaquismo paterno prenatal y el riesgo de leucemias agudas infantiles,

Tabla 2 – Principales cánceres en niños por orden de frecuencia

Pediátricos

Leucemias agudas
Sistema nervioso central
Neuroblastoma
Linfomas (linfomas no-hodgkinianos y de Hodgkin)
Sistema nervioso simpático
Sarcomas partes blandas
Renales
Óseos
Células germinales
Retinoblastoma
Hepáticos

4^{38-40,42} de 5^{37-39,42,43} estudios encuentran la asociación consistente, con resultados estadísticamente significativos en 3 de ellos: riesgo relativo (RR) = 3,8 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,3-12,3)³⁸, RR = 1,6 (IC del 95%, 1,0-2,4)³⁹ y RR = 1,4 (IC del 95%, 0,6-3,1)⁴².

La asociación no parece tan clara si la fumadora es exclusivamente la madre³⁶. La mayoría de los estudios en los que se ha considerado la asociación entre tabaquismo materno durante el embarazo y el riesgo de leucemias agudas en los hijos, no ha mostrado resultados consistentes³⁷⁻⁴³.

Chan JS et al⁴⁴ en pacientes del norte de California entre los años 1995 y 2002, encuentran una asociación consistente con LMA (IC del 95%, 1,04-14,17) y LLA (IC del 95%, 0,86-2,04) y tabaquismo paterno y materno. En un trabajo publicado en una población de 1.440.542 niños suizos⁴⁵, se indica que hay un riesgo bajo de LLA (IC del 95%, 0,58-0,91), un riesgo alto de LMA (IC del 95%, 0,74-2,67) y un riesgo ligeramente aumentado de linfoma non-hodgkiniano (IC del 95%, 0,76-2,04), si la madre fuma entre las semanas 8 y 12 de gestación.

Rudant J et al.⁴⁶ realizaron un estudio en Francia durante el período comprendido entre 2003-2004 y observaron que el hecho de que el padre fuese fumador antes de la concepción y la madre no consumiera alcohol ni tabaco durante el embarazo podría apoyar la hipótesis de la importancia que tiene el padre fumador en el desarrollo de enfermedades oncohematológicas en los niños.

En una revisión realizada en el año 2007 por Belson et al⁴⁷, en la que se analizaron los factores de riesgo para el desarrollo de leucemia aguda (LLA y LMA) en niños, observaron que en todos los trabajos los factores ambientales, como radiaciones ionizantes, hidrocarburos, pesticidas, alcohol, el tabaco y el consumo de drogas ilícitas, podrían desempeñar un papel en el desarrollo de las leucemias agudas. También analizaron factores de riesgo, como los genéticos e infecciosos, así como otras variables, como la historia reproductiva de la madre, y las características del recién nacido, como el aumento en el peso al nacer. Se concluyó que las causas de las leucemias agudas no son claras, pero en general las radiaciones ionizantes estarían fuertemente asociadas al desarrollo de LLA o LMA.

También hay que decir que los estudios epidemiológicos de la leucemia en la infancia pueden mejorarse mediante la agrupación de las leucemias infantiles en grupos más homogéneos por técnicas moleculares, ya que la leucemia infantil es una enfermedad muy heterogénea⁴⁸.

Conclusiones

La baja prevalencia relativa de los cánceres hematológicos pediátricos es el principal inconveniente para obtener resultados estadísticamente significativos entre el tabaquismo parental (materno/paterno) y cáncer hematológico pediátrico. Estudios en humanos y animales mostraron que el desarrollo de la leucemia infantil es un proceso que implica dos pasos: un evento(s) inicial prenatal y otro prenatal después del parto⁴⁸. Mediante estudios epidemiológicos se sabe que el consumo de tabaco parental (materno/paterno) podría estar asociado a un riesgo mayor de presentar cáncer hematológico pediátrico en general. Esta asociación se podría fundamentar en:

- a) La mayor vulnerabilidad feto-infantil, ya que las células fetales e infantiles son especialmente susceptibles para iniciar el proceso de la oncogénesis generado por las sustancias químicas cancerígenas contenidas en el humo ambiental tabáquico³.
- b) Efectos de la exposición prenatal (preconcepcionales y transplacentarios).
- c) Efectos de la exposición postnatal³³.

Según Chang JS⁴⁸, los futuros estudios deberían centrarse en:

1. Examinar todas las fuentes de exposición al benceno, además del hábito de fumar, incluidas la exposición laboral y la contaminación atmosférica del tráfico.
2. La leucemia infantil es una enfermedad heterogénea y los estudios epidemiológicos de leucemia infantil podrían mejorarse mediante su agrupación en grupos homogéneos por técnicas moleculares (por ej: cambios cromosómicos estructurales y numéricos)
3. Evaluar la interacción entre genes y medio ambiente

En España, según un estudio publicado en el año 2005 por el Instituto de Salud Carlos III de Madrid, el porcentaje de mujeres que continuaban fumando durante el embarazo alcanzaba el 30,3%⁴⁹. Por ello, es sumamente importante conseguir generar políticas reguladoras que sean más favorables a la prevención⁵⁰. En un estudio realizado en Barcelona⁵¹ entre los años 1993 y 2006, se observó una tendencia esperanzadora en la evolución de la epidemia tabáquica de los últimos años. Así, las tasas de abandono del consumo de tabaco se incrementaron y el número de fumadores descendió.

No obstante, el proceso de cambio es relativamente lento, aunque se puede mejorar si se adoptan políticas de eficacia preventiva, tanto en el ámbito fiscal, como en la publicidad y en el aumento de los espacios sin humo. En este aspecto España se ha avanzado respecto del resto de los países de la unión Europea(UE), a la hora de regular el consumo de tabaco de una forma muy restrictiva, a través de la Ley 42/2010, de 30 de diciembre⁵², al prohibir fumar en espacios abiertos, como parques infantiles y puntos de acceso a las escuelas y hospitales, también está prohibido fumar en bares, restaurantes, discotecas, casinos y aeropuertos. La ley prevé una excepción a la prohibición de fumar al permitirse en distintas secciones de asientos y opciones de ventilación en algunos lugares públicos como bares y restaurantes, hoteles y aeropuertos.

Sin embargo según ME Muggli et. al, la regulación en España no está alineada con el artículo 8 directrices de Marco de la Organización Mundial de la Salud. Convención sobre el Control del Tabaco, que exige a las partes para garantizar la protección universal contra la exposición al humo de segunda mano en todos los lugares públicos cerrados, lugares de trabajo y en todos los medios de transporte público.

Así pues quizás la Asamblea Nacional española debería adoptar una legislación completa sin humo de tabaco sin contemplar los intereses de la industria del tabaco. De este modo, la ley de lugares públicos libres de humo de España debería alinearse con la Convención marco sobre Control del tabaco⁵³.

Para el año 2012, todos de los 27 Estados miembros de la UE deberían prohibir fumar en zonas cerradas

El consumo de tabaco entre las mujeres está aumentando mientras que los índices de consumo de tabaco entre los hombres están disminuyendo⁵⁴. Por ello deberían tomarse medidas fuertes para proteger a las mujeres contra los peligros del consumo de tabaco y la exposición al humo de segunda mano. Igualmente es necesario establecer mayores controles sobre la prohibición de comercialización del tabaco hacia las menores: mayor agresividad en las etiquetas gráficas de advertencia, mayor carga impositiva sobre el tabaco así como realizar más campañas publicitarias dirigidas a la mujer en edad reproductiva para que conozca todos los efectos del tabaco y advertir de los mismos sobre la descendencia. De este modo podrá valorar la necesidad de dejar de fumar y cuidar la salud de su hijo desde el mismo momento de la concepción.

Así pues con el fin de mejorar la normativa relacionada con la exposición del feto y del niño a agentes genotóxicos y posiblemente cancerígenos, oncólogos, pediatras, especialistas en salud ambiental y genotoxicólogos deberían trabajar juntos estrechamente para hacer un uso más eficaz de la acumulación de datos científicos, con el objetivo final de bajar la incidencia y mortalidad por cáncer infantil⁵⁵.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2004;83:1-1438.
- Doll R, Crofton J, editors. *Tobacco and Health*. 1st ed London: Royal Soc Med Press Ltd; 1996.
- Hoffmann D, Hoffmann I. The changing cigarette, 1950-1995. *J Toxicol Environ Health*. 1997;50:307-64.
- Hecht SS. Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco induced cancer. *Nat Rev Cancer*. 2003;3:733-44.
- Koh HK, Kannler C, Geller AL. Cancer Prevention: Preventing Tobacco-Related Cancers. En: DeVita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 6th ed Philadelphia: Lippincott Williams-Wilkins; 2001. p. 549-60.
- West KA, Brognard J, Clark AS, Linnoila IR, Yang X, Swain SM, et al. Rapid Akt activation of nicotine and tobacco carcinogen modulates the phenotype of normal human airway epithelial cells. *J Clin Invest*. 2003;111:81-90.
- Romo A, Carceller R, Tobajas J. Intrauterine growth retardation (IUGR): epidemiology and etiology. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2009;6:332-6.
- Zdravkovic T, Genbacev O, McMaster M, Fisher SJ. The adverse effects of maternal smoking on the human placenta: a review. *Placenta*. 2005;26 Suppl A:S81-6.
- Bernstein IM, Plociennik K, Stahle S, Badger GJ, Secker-Walker R. Impact of maternal cigarette smoking on fetal growth and body composition. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183:883-6.
- Kahn A, Groswasser J, Sottiaux M, Kelmanson I, Rebuffat E, Franco P, et al. Prenatal exposure to cigarettes in infants with obstructive sleep apneas. *Pediatrics*. 1994;93:778-83.
- Beratis NG, Panagoulas D, Varvarigou A. Increased blood pressure in neonates and infants whose mothers smoked during pregnancy. *J Pediatr*. 1996;128:806-12.
- Wisborg K, Kesmodel U, Henriksen TB, Olsen SF, Secher NJ. A prospective study of smoking during pregnancy and SIDS. *Arch Dis Child*. 2000;83:203-6.
- Habek D, Habek JC, Ivanisevic M, Djelmis J. Fetal tobacco syndrome and perinatal outcome. *Fetal Diagn Ther*. 2002;17:367-71.
- Hrubá D, Kachlik P. Influence of maternal active and passive smoking during pregnancy on birthweight in newborns. *Cent Eur J Public Health*. 2000;8:249-52.
- Wang X, Zuckerman B, Pearson C, Kaufman G, Chen C, Wang G, et al. Maternal cigarette smoking, metabolic gene polymorphism, and infant birth weight. *JAMA*. 2002;287:195-202.
- Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res*. 2004;6:125-40.
- Laucht M, Schmidt MH. Maternal smoking during pregnancy: risk factor for ADHD in the offspring? *Jugendpsychiatr Psychother*. 2004;32:177-85.
- Gray RF, Indurkha A, McCormick MC. Prevalence, stability, and predictors of clinically significant behavior problems in low birth weight children at 3, 5, and 8 years of age. *Pediatrics*. 2004;114:736-843.
- De la Chica RA, Ribas I, Giraldo J, Egozcue J, Fuster C. Chromosomal instability in amniocytes from fetuses of mothers who smoke. *JAMA*. 2005;10:1212-22.
- De la Chica RA. Cytogenetic study in amniocytes from smoking pregnant women. Effects of tobacco on the foetus. VDM Verlag Dr Muller. 2010.
- Chen CS, Sorensen PH, Domer PH, Bernstein ID, Korsmeyer SJ, Hammond GD, et al. Molecular rearrangements on chromosome 11q23 predominate in infant acute lymphoblastic leukemia and are associated with specific biologic variables and poor outcome. *Blood*. 1993;81:2386-93.
- Hall GW. Childhood myeloid leukaemias. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2001;14:573-91.
- Cox MC, Panetta P, Lo-Coco F, Del Poeta G, Venditti A, Maurillo L, et al. Chromosomal aberration of the 11q23 locus in acute leukemia and frequency of MLL gene translocation: results in 378 adult patients. *Am J Clin Pathol*. 2004;122:298-306.
- Gale KB, Ford AM, Repp R, Borkhardt A, Keller C, Eden OB, et al. Backtracking leukemia to birth: identification of clonotypic gene fusion sequences in neonatal blood spots. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94:13950-4.
- Ford AM, Ridge SA, Cabrera ME, Mahmoud H, Steel CM, Chan LC, et al. In utero rearrangements in the trithorax-related oncogene in infant leukaemias. *Nature*. 1993;363:358-60.
- Stjernfeldt M, Ludvigsson J, Berglund K, Lindsten J. Maternal smoking during pregnancy and the risk of childhood cancer. *Lancet*. 1986;2:687-8.
- Shields PG. Epidemiology of tobacco carcinogenesis. *Curr Oncol Rep*. 2000;2:257-62.
- How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease. 2010 Surgeon General's Report.
- Stewart BW, Kleihues P, editors. *World Cancer Report. International Agency for Research on Cancer*. Lyon: IARC Press; 2003.
- Muñoz A. Introducción a la oncología pediátrica. En: Madero López L, Muñoz Vila A, editors. *Hematología y Oncología Pediátricas*. 1.ª ed Madrid: Ed Ergon; 1997. p. 197-206.
- Smith MA, Ries LAG. Childhood Cancer: Incidence, Survival, and Mortality. En: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 4th ed Philadelphia: Lippincott Williams-Wilkins; 2002. p. 1-12.

32. Bradford Hill A. The environment and disease: association or causation? *Proc Royal Soc Med.* 1965;58:295-300.
33. Ferrís i Tortajada J, Ortega García JA, López Andreu JA, Berbel Tornero O, Marco Macián A, García i Castell J. Tabaquismo parental y cáncer pediátrico. *Revista española de pediatría clínica e investigación.* 2004;225-36.
34. 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;89:238-44.
35. Yauk CL, Berndt ML, Williams A, Rowan-Carroll A, Douglas GR, Stämpfli MR. Mainstream tobacco smoke causes paternal germ-line DNA mutation. *Cancer Res.* 2007;67:5103-6.
36. Sasco AJ, Vainio H. From in utero and childhood exposure to parental smoking to childhood cancer: a possible link and the need for action. *Hum Exp Toxicol.* 1999;18:192-201.
37. Nishi M, Miyake H. A case- control study of non-T cell acute lymphoblastic leukaemia of children in Hokkaido, Japan. *J Epidemiol Commun Health.* 1989;43:352-5.
38. 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 non smoking mothers. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89:238-44.
39. Shu XO, Ross JA, Pendergrass TW, Reaman GH, Lampkin B, Robison LL. Parental alcohol consumption, cigarette smoking and risk of infant leukemia: a Children's Cancer Group Study. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:24-31.
40. Sorahan T, Lancashire R, Prior P, Peck I, Stewart A. Childhood cancer and parental use of alcohol and tobacco. *Am Epidemiol.* 1995;5:354-9.
41. Cnattingius S, Zack MM, Ekblom A, Gunnarskog J, Kreuger A, Linet M, et al. Prenatal and neonatal risk factors for childhood lymphatic leukaemia. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87:908-14.
42. John EM, Savitz DA, Sandler DP. Prenatal exposure to parents smoking and childhood cancer. *Am J Epidemiol.* 1991;133:123-32.
43. Magnani C, Pastore G, Luzzatto L, Terracini B. Parental occupation and other environmental factors in the etiology of leukemias and non-Hodgkin's lymphomas in childhood: a case-control study. *Tumori.* 1990;76:413-9.
44. Chang JS, Selvin S, Metayer C, Crouse V, Golembesky A, Buffler PA. Parental smoking and the risk of childhood leukaemia. *Am J Epidemiol.* 2006;163:1091-100.
45. Mucci LA, Granath F, Cnattingius S. Maternal smoking and childhood leukemia and lymphoma risk among 1,440,542 Swedish children. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13:1528-33.
46. Rudant J, Menegaux F, Leverger G, Baruchel A, Lambilliotte A, Bertrand Y, et al. Childhood hematopoietic malignancies and parental use of tobacco and alcohol: the ESCALE study (SFCE). *Cancer Causes Control.* 2008;19:1277-90.
47. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: a review. *Environ Health Perspect.* 2007;113:138-45.
48. Chang JS. Parental smoking and childhood leukemia. *Methods Mol Biol.* 2009;472:103-37.
49. Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E, Grupo Periférico del ECEMC. Tobacco smoking during pregnancy in Spain: an analysis according to years, autonomous communities and maternal characteristics. *Med Clin (Barc).* 2005;124:86-92.
50. Villalbí JR, Córdoba R. El control del tabaquismo y el movimiento de prevención. *Adicciones.* 2005;17:297-300.
51. Villalbí JR, Rodríguez-Sanz M, Villegas R, Borrell C. Changes in the population smoking patterns: Barcelona, 1983-2006. *Med Clin (Barc).* 2009;132:414-9.
52. Ley 42/2010, de 30 de diciembre, por la que se modifica la Ley 28/2005, de 26 de diciembre, de medidas sanitarias frente al tabaquismo y reguladora de la venta, el suministro, el consumo y la publicidad de los productos del tabaco. BOE 2010-20138.
53. Muggli ME, Lockhart NJ, Ebbert JO, Jiménez-Ruiz CA, Riesco Miranda JA, Hurt RD. Legislating tolerance: Spain's national public smoking law. *Tob Control.* 2010 Feb;19:24-30.
54. Greaves L, World Health Organization (WHO). *Sifting the evidence: Gender and tobacco control.* Geneva: World Health Organization; 2007.
55. Katić J, Fučić A, Gamulin M. Prenatal, early life, and childhood exposure to genotoxicants in the living environment. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2010 Dec 1;61: 455-64.