

# Tabaquismo pasivo infantil y patología oncológica: evidencias.



Alberto Cárceles Álvarez

Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica  
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia)



# ÍNDICE

1. Objetivos.
2. Introducción.
3. Antes: tabaquismo parental y cáncer.
4. Durante: humo ambiental de tabaco y supervivencia.
5. Después: supervivientes de cáncer pediátrico y tabaco.
6. Claves.
7. Referencias.



# OBJETIVOS

1. Conocer los efectos del humo ambiental de tabaco (HAT) en todas las etapas del proceso oncológico: antes del diagnóstico, durante el tratamiento y después del tratamiento.
2. Proponer una serie de medidas para el abordaje del tabaquismo en las distintas etapas.



# INTRODUCCIÓN

- IARC (International Agency for Research on Cancer).

Exposición al humo ambiental de tabaco (2012).



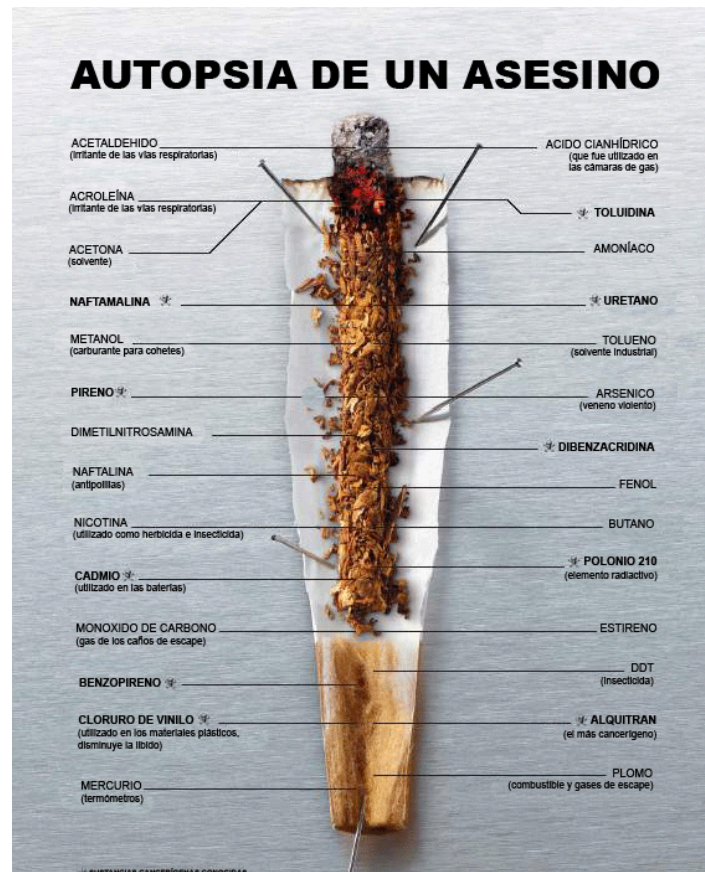
## AGENTS CLASSIFIED BY THE IARC MONOGRAPHS, VOLUMES 1–118

Group 1	<i>Carcinogenic to humans</i>
Group 2A	<i>Probably carcinogenic to humans</i>
Group 2B	<i>Possibly carcinogenic to humans</i>
Group 3	<i>Not classifiable as to its carcinogenicity to humans</i>
Group 4	<i>Probably not carcinogenic to humans</i>



# INTRODUCCIÓN

HAT → +7.000 compuestos químicos → 250 daños → 69 carcinógenos



**Table 5.1 IARC evaluations of carcinogens in mainstream cigarette smoke**

Carcinogen <sup>a</sup>	Quantity (per cigarette)	IARC evaluations of evidence of carcinogenicity in humans			IARC Monograph <sup>c</sup> (volume, year)
		In animals	In humans	IARC group <sup>b</sup>	
<b>Polycyclic aromatic hydrocarbons</b>					
Benz[ <i>a</i> ]anthracene	20–70 ng	Sufficient		2A	32, 1983; S7, 1987
Benzo[ <i>b</i> ]fluoranthene	4–22 ng	Sufficient		2B	32, 1983; S7, 1987
Benzo[ <i>j</i> ]fluoranthene	6–21 ng	Sufficient		2B	32, 1983; S7, 1987
Benzo[ <i>k</i> ]fluoranthene	6–12 ng	Sufficient		2B	32, 1983; S7, 1987
Benzo[ <i>a</i> ]pyrene	8.5–17.6 ng	Sufficient	Limited	1	32, 1983; S7, 1987; 92, in press
Dibenz[ <i>a,h</i> ]anthracene	4 ng	Sufficient		2A	32, 1983; S7, 1987
Dibenzo[ <i>a,i</i> ]pyrene	1.7–3.2 ng	Sufficient		2B	32, 1983; S7, 1987
Dibenzo[ <i>a,e</i> ]pyrene	Present	Sufficient		2B	32, 1983; S7, 1987
Indeno[1,2,3- <i>cd</i> ]pyrene	4–20 ng	Sufficient		2B	32, 1983; S7, 1987
5-methylchrysene	ND–0.6 ng	Sufficient		2B	32, 1983; S7, 1987
<b>Heterocyclic compounds</b>					
Furan	20–40 µg	Sufficient		2B	63, 1995a
Dibenz[ <i>a,h</i> ]acridine	ND–0.1 ng	Sufficient		2B	32, 1983; S7, 1987
Dibenz[ <i>a,j</i> ]acridine	ND–10 ng	Sufficient		2B	32, 1983; S7, 1987
Dibenzo[ <i>c,g</i> ]carbazole	ND–0.7 ng	Sufficient		2B	32, 1983; S7, 1987
Benzo[ <i>b</i> ]furan	Present	Sufficient		2B	63, 1995a
<b>N-nitrosamines</b>					
N-nitrosodimethylamine	0.1–180 ng	Sufficient		2A	17, 1978; S7, 1987
N-nitrosoethylmethylamine	ND–13 ng	Sufficient		2B	17, 1978; S7, 1987
N-nitrosodiethylamine	ND–25 ng	Sufficient		2A	17, 1978; S7, 1987
N-nitrosopyrrolidine	1.5–110 ng	Sufficient		2B	17, 1978; S7, 1987
N-nitrosopiperidine	ND–9 ng	Sufficient		2B	17, 1978; S7, 1987
N-nitrosodiethanolamine	ND–36 ng	Sufficient		2B	17, 1978; 77, 2000
N'-nitrososornicotine	154–196 ng	Sufficient	Limited	1	37, 1985; S7, 1987; 89, in press
4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone	110–133 ng	Sufficient	Limited	1	37, 1985; S7, 1987; 89, in press
<b>Aromatic amines</b>					
2-toluidine	30–200 ng	Sufficient	Limited	2A	S7, 1987; 77, 2000
2,6-dimethylaniline	4–50 ng	Sufficient		2B	57, 1993
2-naphthylamine	1–22 ng	Sufficient	Sufficient	1	4, 1974; S7, 1987
4-aminobiphenyl	2–5 ng	Sufficient	Sufficient	1	1, 1972; S7, 1987
<b>Heterocyclic aromatic amines</b>					
2-amino-9 <i>H</i> -pyrido[2,3- <i>b</i> ]indole	25–260 ng	Sufficient		2B	40, 1986; S7, 1987
2-amino-3-methyl-9 <i>H</i> -pyrido[2,3- <i>b</i> ]indole	2–37 ng	Sufficient		2B	40, 1986; S7, 1987
2-amino-3-methylimidazo[4,5- <i>f</i> ]quinoline	0.3 ng	Sufficient		2A	S7, 1987; 56, 1993
3-amino-1,4-dimethyl-5 <i>H</i> -pyrido[4,3- <i>b</i> ]indole	0.3–0.5 ng	Sufficient		2B	31, 1983; S7, 1987
3-amino-1-methyl-5 <i>H</i> -pyrido[4,3- <i>b</i> ]indole	0.8–1.1 ng	Sufficient		2B	31, 1983; S7, 1987
2-amino-6-methylpyrido[1,2- <i>α</i> :3',2'- <i>d</i> ]imidazole	0.37–0.89 ng	Sufficient		2B	40, 1986; S7, 1987
2-aminodipyrido[1,2- <i>α</i> :3',2'- <i>d</i> ]imidazole	0.25–0.88 ng	Sufficient		2B	40, 1986; S7, 1987
2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5- <i>b</i> ]pyridine	11–23 ng	Sufficient		2B	56, 1993



Table 5.1 Continued

Carcinogen <sup>a</sup>	Quantity (per cigarette)	IARC evaluations of evidence of carcinogenicity in humans			IARC Monograph <sup>c</sup> (volume, year)
		In animals	In humans	IARC group <sup>b</sup>	
<b>Aldehydes</b>					
Formaldehyde	10.3–25 µg	Sufficient	Sufficient	1	<i>S7, 1987; 62, 1995b</i>
Acetaldehyde	770–864 µg	Sufficient		2B	<i>S7, 1987; 71, 1999</i>
<b>Phenolic compounds</b>					
Catechol	59–81 µg	Sufficient		2B	<i>S7, 1987; 71, 1999</i>
Caffeic acid	<3 µg	Sufficient		2B	<i>56, 1993</i>
<b>Volatile hydrocarbons</b>					
1,3-butadiene	20–40 µg	Sufficient	Limited	2A	<i>S7, 1987; 71, 1999</i>
Isoprene	450–1,000 µg	Sufficient		2B	<i>60, 1994; 71, 1999</i>
Benzene	12–50 µg	Sufficient	Sufficient	1	<i>29, 1982; S7, 1987</i>
<b>Nitrohydrocarbons</b>					
Nitromethane	0.5–0.6 µg	Sufficient		2B	<i>77, 2000</i>
2-nitropropane	0.7–1.2 ng	Sufficient		2B	<i>S7, 1987; 71, 1999</i>
Nitrobenzene	25 µg	Sufficient		2B	<i>65, 1996</i>
<b>Miscellaneous organic compounds</b>					
Acetamide	38–56 µg	Sufficient		2B	<i>S7, 1987; 71, 1999</i>
Acrylamide	Present	Sufficient		2A	<i>S7, 1987; 60, 1994</i>
Acrylonitrile	3–15 µg	Sufficient		2B	<i>S7, 1987; 71, 1999</i>
Vinyl chloride	11–15 ng	Sufficient	Sufficient	1	<i>19, 1979; S7, 1987</i>
1,1-dimethylhydrazine	Present	Sufficient		2B	<i>4, 1974; 71, 1999</i>
Ethylene oxide	7 µg	Sufficient	Limited	1	<i>60, 1994; S7, 1987</i>
Propylene oxide	0–100 ng	Sufficient		2B	<i>60, 1994; S7, 1987</i>
Urethane	20–38 ng	Sufficient		2B	<i>7, 1974; S7, 1987</i>
<b>Metals and inorganic compounds</b>					
Arsenic	40–120 ng	Sufficient	Sufficient	1	<i>84, 2004</i>
Beryllium	0.5 ng	Sufficient	Sufficient	1	<i>S7, 1987; 58, 1993</i>
Nickel	ND–600 ng	Sufficient	Sufficient	1	<i>S7, 1987; 49, 1990</i>
Chromium (hexavalent)	4–70 ng	Sufficient	Sufficient	1	<i>S7, 1987; 49, 1990</i>
Cadmium	41–62 ng	Sufficient	Sufficient	1	<i>S7, 1987; 58, 1993</i>
Cobalt	0.13–0.20 ng	Sufficient		2B	<i>52, 1991</i>
Lead (inorganic)	34–85 ng	Sufficient	Limited	2A	<i>23, 1980; S7, 1987; 87, in press</i>
Hydrazine	24–43 ng	Sufficient		2B	<i>S7, 1987; 71, 1999</i>
Radioisotope polonium-210	0.03–1.0 picocurie	Sufficient		1	<i>78, 2001</i>

Source: Adapted from Hoffmann et al. 2001 and International Agency for Research on Cancer 2004 with permission from American Chemical Society, © 2001 and International Agency for Research on Cancer, © 2004.

Note: IARC = International Agency for Research on Cancer; ND = not detected; ng = nanograms; S7 = Supplement 7;

µg = micrograms.

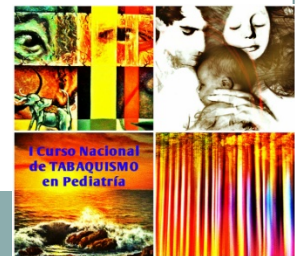
<sup>a</sup>Virtually all these compounds are known carcinogens in experimental animals, and IARC found sufficient evidence for carcinogenicity in animals for all the compounds.

<sup>b</sup>Using data on cancer in humans and, in some cases, other data, IARC established classifications for compounds as group 1 (carcinogenic to humans), group 2A (probably carcinogenic to humans), and group 2B (possibly carcinogenic to humans).

<sup>c</sup>If more than two IARC evaluations were performed, only the two most recent monographs are listed.



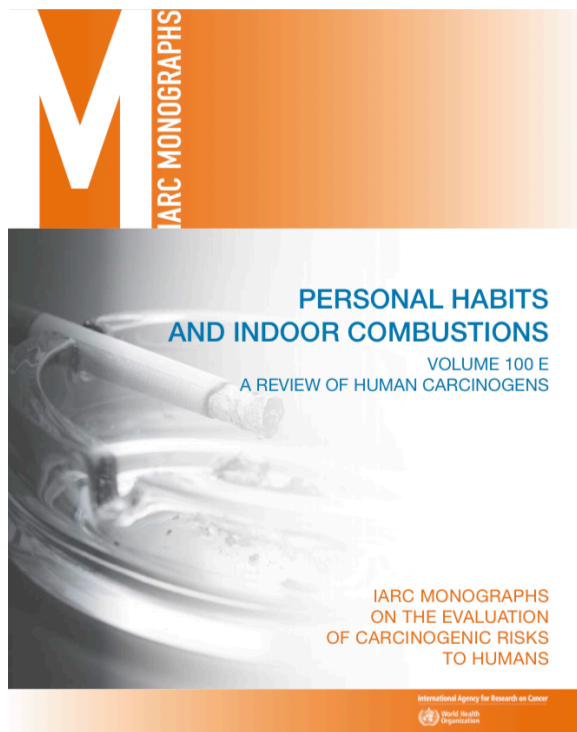
# **ANTES: tabaquismo parental y cáncer.**





# ANTES: tabaquismo parental y cáncer.

Punto de partida: IARC Monographs 100E: Personal Habits and Indoor Combustions (2012)<sup>2</sup>



## SECOND-HAND TOBACCO SMOKE

Second-hand tobacco smoke was considered by a previous IARC Working Group in 2002 as “involuntary smoking” ([IARC, 2004](#)). Since that time, new data have become available, these have been incorporated into the *Monograph*, and taken into consideration in the present evaluation.

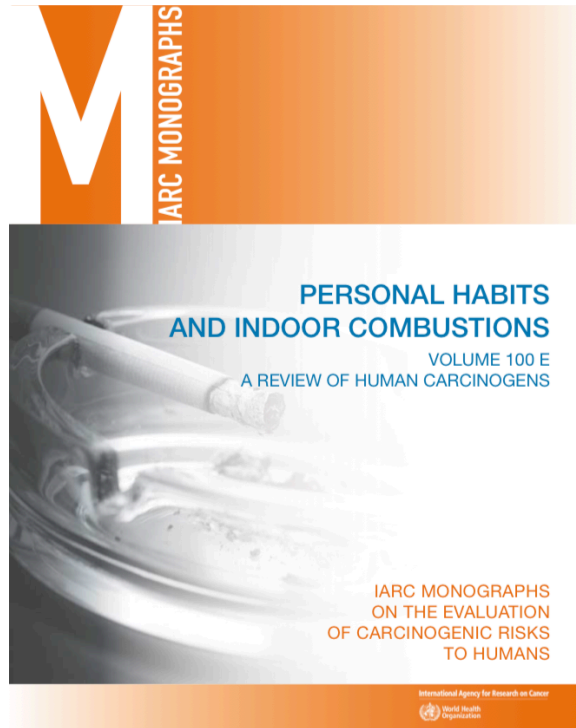


# ANTES: tabaquismo parental y cáncer.

TIPO CÁNCER	EVIDENCIA	ACLARACIONES
HEPATOBLASTOMAS	Suficiente	Clara evidencia con tbq parental, enfatizando en exposiciones prenatales.
LEUCEMIAS	Limitada	Principalmente LAL. Asociaciones más fuertes con tbq paternal y parental combinado. Inconsistentes con tbq materno durante embarazo.
COMBINADOS	Inconsistente	Asociaciones más fuertes con tbq paternal.
LINFOMAS	Inconsistente	Estudios (bajo tamaño muestral y sesgos) indican asociación con tbq paternal preconcepcional.
TSNC	Inconsistente	Unos pocos estudios muestran asociación entre astrocitomas y tbq paternal. No se reproducen en largos estudios de cohortes.



# ANTES: tabaquismo parental y cáncer.



¿Y desde entonces?



# ANTES: tabaquismo parental y cáncer.

- **LEUCEMIAS:** más evidencia de la asociación con tbq paternal. Resultados inconsistentes sobre el impacto del tbq maternal<sup>3</sup>.
- **LAM:** asociación con tbq paternal. La asociación con tbq maternal parece estar limitada a raza hispana<sup>4,5</sup>.
- **RETINOBLASTOMAS:** asociación con tbq maternal durante el embarazo<sup>6,7</sup>.
- **NEUROBLASTOMAS:** asociación con tbq maternal durante el embarazo<sup>8</sup>.
- **TSNC:** asociación débil con tbq maternal durante el embarazo y astrocitomas<sup>9</sup> o tumores del SNC en general<sup>10</sup>. Otros no encuentran asociación<sup>11,12</sup>.
- **TODOS COMBINADOS:** asociación con tbq maternal durante el embarazo<sup>13</sup>.



# ANTES: tabaquismo parental y cáncer.

## Mecanismo de acción.

- **Fraga (1996):** tabaquismo aumenta el **estrés oxidativo en células espermáticas** humanas<sup>14</sup>.
- **de la Chica (2005):** tabaquismo materno previo y durante el embarazo se asocia con un **aumento de la inestabilidad cromosomal en los amniocitos**. La banda 11q23, cuyas anomalías se asocian con la leucemia, parecen especialmente sensibles a los compuestos genotóxicos del tabaco<sup>15</sup>.
- **Laubenthal (2012):** tabaquismo paterno puede inducir **alteraciones en el ADN de su descendencia** a través de las células germinales paternas<sup>16</sup>.
- **Marczylo (2012):** tabaquismo produce **alteraciones en el contenido del microARN de los espermatozoides**. Estos microARN alterados predominantemente median secuencias vitales para el espermatozoides sano y el normal desarrollo embrionario, particularmente la muerte celular y la apoptosis<sup>17</sup>.
- **Grando (2014):** **nicotina cruza la barrera placentaria** y se une a los receptores nicotínicos de la acetilcolina, ampliamente expresados en el sistema nervioso fetal. La nicotina puede dañar el genoma, interrumpir procesos metabólicos celulares, ampliar oncogenes, inactivar genes supresores tumorales y de esta manera promover un entorno favorecedor al cáncer<sup>18</sup>.
- **Joubert (2016):** modificaciones epigenéticas, incluyendo la metilación del ADN, representan un potencial mecanismo del impacto medioambiental en las enfermedades humanas. Encontraron **múltiples islas CpG metiladas en sangre de recién nacidos de madres fumadoras**<sup>19</sup>.
- **Bauer (2016):** combinan mapas de ADN metilados vinculados al tabaquismo con perfiles de modificación de histonas y análisis de expresión de genes. Así demuestran que **exposiciones al humo de tabaco intraútero afecta al epigenoma global de madres y niños** y que esta modulación se mantiene estable en el tiempo<sup>20</sup>.

# **ANTES: tabaquismo parental y cáncer. Mecanismo de acción. Resumen.**

1. El tabaquismo tiene un efecto mutagénico en células germinales paternas.
2. Ciertos metabolitos del tabaco cruzan la barrera placentaria pudiendo provocar mutaciones en células fetales.
3. Exposiciones al humo ambiental de tabaco intraútero provocan alteraciones epigenéticas (metilaciones de ADN y/o modificación de histonas) que se mantienen en el tiempo.



# ANTES: tabaquismo parental y cáncer. Propuesta de acción.

1. Planificación de embarazos (espermatogénesis).
2. Explorar hábito tabáquico.
3. Ofrecer consejo breve y deshabituación.



**'Hoja verde': el mini-test de 'salud medioambiental' que ayuda a las parejas a mejorar la fertilidad, embarazo, lactancia y crianza.**

Dedícale 5 minutos a este sencillo test y descarga un informe con recomendaciones personalizadas a tus necesidades.

[esalud.pehsu.org](http://esalud.pehsu.org)



# **DURANTE: humo ambiental de tabaco y supervivencia cáncer pediátrico**





# DURANTE: humo ambiental de tabaco y supervivencia cáncer pediátrico

- Leucemias agudas linfoblásticas.
  - Supervivencia ha aumentado espectacularmente en las últimas décadas (40% → 90%).
  - Estancamiento en las curvas de supervivencia últimos años.
  - Factores pronósticos desconocidos ¿ambientales?
  - Adultos: tbq disminuye la supervivencia en LA.
- ¿Afecta la exposición al HAT a la supervivencia de las LAL?



# DURANTE: HAT y supervivencia CP

- Estudio de supervivencia en la cohorte MACAPEMUR de pacientes menores de 15 años diagnosticados de LAL entre 1998 – 2013.
- Variables estudiadas: sexo, edad, cifra de leucocitos al debut, peso, citogenética, riesgo, radioterapia, trasplante de progenitores hematopoyéticos, recaída y tabaquismo parental tras el diagnóstico.
- Se contactaron un total de 121 familias de niños diagnosticados de LAL y se realizó la HCMAP en 108 casos.



# DURANTE: HAT y supervivencia CP

- Nuestro trabajo sugiere que los niños/as con LAL no expuestos a humo ambiental de tabaco tras el diagnóstico presentan una mayor supervivencia global.
- Mecanismos:
  - La exposición a HAT aumenta la frecuencia y severidad de las infecciones<sup>21</sup>.
  - Compuestos del HAT como la nicotina estimulan la progresión tumoral<sup>22</sup>.
  - La nicotina puede disminuir la efectividad de QT y RT, así como aumentar su toxicidad<sup>23</sup>.



# DURANTE: HAT y supervivencia CP. Propuesta de acción.

1. Explorar hábito tabáquico de padres al diagnóstico.
2. Introducir consultas de deshabituación tabáquica en los protocolos de tratamiento de cáncer infantil.



# DESPUÉS: largos supervivientes y tabaco



# DESPUÉS: largos supervivientes y tabaco

- Espectacular aumento de la supervivencia<sup>24</sup>.
- El 70% de los SCP tendrá al menos un efecto tardío a lo largo de su vida<sup>24</sup>.
- La incidencia acumulada de secuelas crónicas aumenta a lo largo de toda la vida del superviviente<sup>25</sup>.
- A los 25 años pueden tener la misma incidencia acumulada de problemas de salud moderados o graves que sus controles de 50 años<sup>25</sup>.

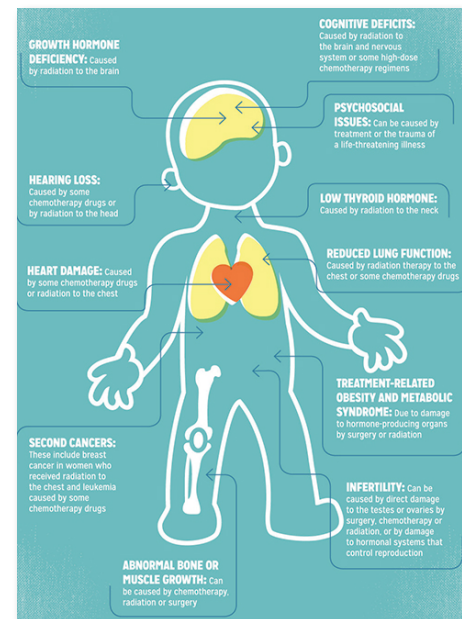
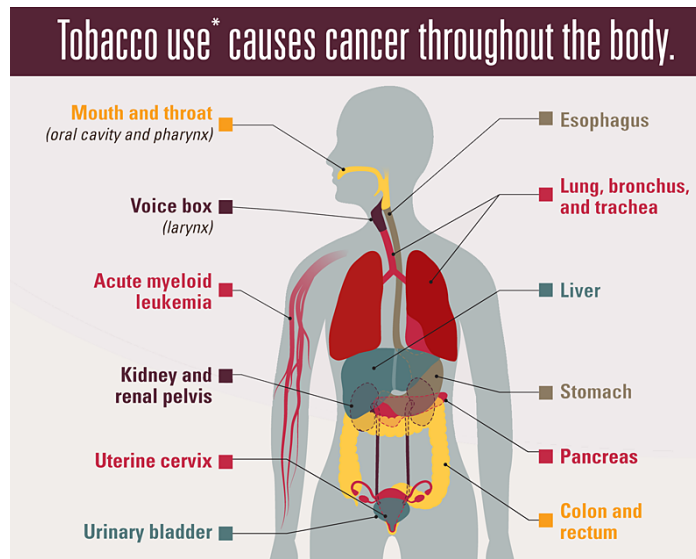


# DESPUÉS: largos supervivientes y tabaco

En el largo seguimiento, el tabaquismo y la exposición a humo ambiental de tabaco:

Aumenta el riesgo de segundos tumores.

Aumenta el riesgo de aparición de efectos tardíos.



# DESPUÉS: largos supervivientes y tabaco

Prevalencia de exposición al humo ambiental de tabaco en el hogar.

	<b>España<sup>a</sup></b>	<b>PLASESCAP<sup>b</sup></b>
HAT en el hogar	49,7%	47,4%

<sup>a</sup> ESTUDES 2014/15. USID. DGPNSD. MSSSI.

<sup>b</sup> Datos propios del Programa de Largo Seguimiento de Supervivientes de Cáncer Pediátrico

Prevalencia de tabaquismo en SCP.

	<b>ESPAÑA</b>	<b>SCP</b>	<b>PLASESCAP<sup>d</sup></b>
14 – 18 años	8,9% <sup>a</sup>		4,0%
≥ 15 años	38,5% <sup>b</sup>	22% <sup>c</sup>	15,2%

<sup>a</sup> ESTUDES 2014/15. USID. DGPNSD. MSSSI.

<sup>b</sup> EDADES 2015. USID. DGPNSD. MSSSI.

<sup>c</sup> Marjerrison S, Hendershot E, Empringham B, Nathan PC. Smoking, Binge Drinking, and Drug Use Among Childhood Cancer Survivors: A Meta-Analysis. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Jul;63(7):1254-63.

<sup>d</sup> Datos propios del Programa de Largo Seguimiento de Supervivientes de Cáncer Pediátrico





# DESPUÉS: largos supervivientes y tabaco

## Propuesta de acción.

TERAPIA GRUPAL DE DESHABITUACIÓN TABÁQUICA PARA PADRES DE NIÑOS Y NIÑAS DIAGNOSTICADOS DE CÁNCER

PORQUE SE MERECE UN ENTORNO LIBRE DE SUSTANCIAS CARCINÓGENAS

Son SOLO 5 sesiones para dejarlo... y ¡¡¡ vida sin malos humos!!!  
Llámanos al 968.36.90.31 o escribe a: plasescap@gmail.com

Empezamos el MARTES 14 de Febrero a las 18.30h.  
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.



niños con cáncer  
¡¡¡¡¡



### Padres:

1. Consejo breve en todas las visitas.
2. Terapia de deshabituación específica para padres de SCP.

### SCP:

1. Prevención de adquisición de hábitos tóxicos desde la infancia.
2. Fomento de estilos de vida saludables (ejercicio, alimentación, etc.).
3. En fumadores:
  - i. Consejo breve en todas las visitas.
  - ii. Terapia de deshabituación específica para SCP.



I Curso Nacional  
de TABAQUISMO  
en Pediatría

# CLAVES

- Cada vez existe mayor evidencia de la relación entre el tabaquismo parental pre y postnatal con la aparición de diversos tipos de tumores infantiles.
- La exposición al humo ambiental de tabaco podría aumentar las complicaciones durante el tratamiento, disminuyendo la supervivencia de algunos tipos tumorales como las leucemias agudas linfoblásticas.
- Es necesario fomentar estilos de vida saludables en los supervivientes de cáncer pediátrico, ayudando a eliminar hábitos tóxicos como el tabaco.



# REFERENCIAS

1. U.S. Department of Health and Human Services. How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2010.
2. International Agency for Research on Cancer (IARC). Personal habits and indoor combustions. IARC Monographs Volume 110E. 2012. Disponible en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol110E/mono110E.pdf>.
3. Metayer C, Dahl G, Wiemels J, Miller M. Childhood Leukemia: A Preventable Disease. *Pediatrics*. 2016 Nov;138(Suppl 1):S45-S55.
4. Metayer C, Petridou E, Arangur  JM, Roman E, Sch z J, Magnani C, et al. Parental Tobacco Smoking and Acute Myeloid Leukemia: The Childhood Leukemia International Consortium. *Am J Epidemiol*. 2016 Aug 15;184(4):261-73.
5. Mattioli S, Farioli A, Legittimo P, Miligi L, Benvenuti A, Ranucci A, Salvan A, Rondelli R, Magnani C; SETIL Study Group.. Tobacco smoke and risk of childhood acute non-lymphocytic leukemia: findings from the SETIL study. *PLoS One*. 2014 Nov 17;9(11):e111028.
6. Heck JE, Contreras ZA, Park AS, Davidson TB, Cockburn M, Ritz B. Smoking in pregnancy and risk of cancer among young children: A population-based study. *Int J Cancer*. 2016 Aug 1;139(3):613-6.
7. Azary S, Ganguly A, Bunin GR, Lombardi C, Park AS, Ritz B, et al. Sporadic Retinoblastoma and Parental Smoking and Alcohol Consumption before and after Conception: A Report from the Children's Oncology Group. *PLoS One*. 2016 Mar 18;11(3):e0151728.
8. Chu P, Wang H, Han S, Jin Y, Lu J, Han W, et al. Maternal smoking during pregnancy and risk of childhood neuroblastoma: Systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Ther*. 2016 Apr-Jun;12(2):999-1005.
9. Tettamanti G, Ljung R, Mathiesen T, Schwartzbaum J, Feychting M. Maternal smoking during pregnancy and the risk of childhood brain tumors: Results from a Swedish cohort study. *Cancer Epidemiol*. 2016 Feb;40:67-72.
10. Rumrich IK, Viluksela M, V h kangas K, Gissler M, Surcel HM, H nninen O. Maternal Smoking and the Risk of Cancer in Early Life - A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Nov 8;11(11):e0165040.
11. Huang Y, Huang J, Lan H, Zhao G, Huang C. A meta-analysis of parental smoking and the risk of childhood brain tumors. *PLoS One*. 2014 Jul 24;9(7):e102910.
12. Milne E, Greenop KR, Scott RJ, Ashton LJ, Cohn RJ, de Klerk NH, Armstrong BK. Parental smoking and risk of childhood brain tumors. *Int J Cancer*. 2013 Jul;133(1):253-9.
13. Bhattacharya S, Beasley M, Pang D, Macfarlane GJ. Maternal and perinatal risk factors for childhood cancer: record linkage study. *BMJ Open*. 2014 Jan 6;4(1):e003656.



# REFERENCIAS

14. Fraga CG, Motchnik PA, Wyrobek AJ, Rempel DM, Ames BN. Smoking and low antioxidant levels increase oxidative damage to sperm DNA. *Mutat Res.* 1996 Apr 13;351(2):199-203.
15. de la Chica RA, Ribas I, Giraldo J, Egozcue J, Fuster C. Chromosomal instability in amniocytes from fetuses of mothers who smoke. *JAMA.* 2005 Mar 9;293(10):1212-22.
16. Laubenthal J, Zlobinskaya O, Poterlowicz K, Baumgartner A, Gdula MR, Fthenou E, et al. Cigarette smoke-induced transgenerational alterations in genome stability in cord blood of human F1 offspring. *FASEB J.* 2012 Oct;26(10):3946-56.
17. Marczylo EL, Amoako AA, Konje JC, Gant TW, Marczylo TH. Smoking induces differential miRNA expression in human spermatozoa: a potential transgenerational epigenetic concern? *Epigenetics.* 2012 May;7(5):432-9.
18. Grando SA. Connections of nicotine to cancer. *Nat Rev Cancer.* 2014 Jun;14(6):419-29.
19. Joubert BR, Felix JF, Yousefi P, Bakulski KM, Just AC, Breton C, et al. DNA Methylation in Newborns and Maternal Smoking in Pregnancy: Genome-wide Consortium Meta-analysis. *Am J Hum Genet.* 2016 Apr 7;98(4):680-96.
20. Bauer T, Trump S, Ishaque N, Thürmann L, Gu L, Bauer M, Bieg M, et al. Environment-induced epigenetic reprogramming in genomic regulatory elements in smoking mothers and their children. *Mol Syst Biol.* 2016 Mar 24;12(3):861.
21. Kum-Nji P, Meloy L, Herrod HG. Environmental tobacco smoke exposure: prevalence and mechanisms of causation of infections in children. *Pediatrics* 2006;117:1745-54
22. Zhu BQ, Heeschen C, Sievers RE, et al. Second hand smoke stimulates tumor angiogenesis and growth. *Cancer Cell* 2003;4:191-6
23. Gritz ER, Dresler C, Sarna L. Smoking, the missing drug interaction in clinical trials: ignoring the obvious. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:2287-93
24. Landier W, Armenian S, Bhatia S. Late effects of childhood cancer and its treatment. *Pediatr Clin N Am.* 2015;62:275-300
25. Armstrong GT, Kawashima T, Leisenring W, et al. Aging and risk of severe, disabling, life – threatening, and fatal events in the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2014; 32:1218-27.



# GRACIAS



alberto@pehsu.org

968369031

